

**Cholesterin- und Lipoidstoffwechsel
in normaler und pathologischer Sicht**

Hildegard Kaspar

Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM STÄDTISCHEN KRANKENHAUS MÜNCHEN AM BIEDERSTEIN
Stoffwechsel - Abteilung
Direktor: Professor Dr. F. STEIGERWALDT

CHOLESTERIN- UND LIPOIDSTOFFWECHSEL IN NORMALER

UND PATHOLOGISCHER SICHT

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hildegard Kaspar
aus Starnberg

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. F. STEIGERWALDT
Mitberichterstatter: Professor. Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Oktober 1958

I N H A L T

LIPOIDE:

Phosphatide, Zerebroside, Sterine, Karotinoide

CHOLESTERIN: Normaler Stoffwechsel: Synthese

Resorption

Ausscheidung

intermediärer Stoffwechsel

und Ernährung

LIPOID- UND CHOLESTERINSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN = LIPIDOLESEN

mit normalen Serumlipiden (Cholesteringranulomatose,
Sphingomyelinose, Gangliosidosen, Cerebroside)

mit Veränderungen der Serumlipide:

Hypercholesterinämien

Hyperphosphatidämien

Hyperlipämien

bei verschiedenen anderen Krankheiten

bei Arteriosklerose.

AUTORENVERZEICHNIS

Die **Lipide**, eine Sippe lebenswichtiger Stoffe, ähneln in ihren Löslichkeitsverhältnissen und der Gleichartigkeit ihrer Struktur den Neutralfetten. Wir unterscheiden 4 Gruppen von Lipiden: Die Phosphatide, die Zerebroside, die Sterine und die Karotinoide.

Die **Phosphatide** enthalten ausser Glycerin und Fettsäuren eine N-haltige Base und Phosphorsäure. Sie sind höchst reaktionsfähige Körper und deshalb trotz ihrer geringen Mengen biologisch bedeutsam. Im menschlichen Körper kommen vor allem 2 Phosphatidarten vor. Die Kephaline im Gehirn, die Lezithine in den übrigen Geweben, am reichlichsten im Herzmuskel. Die Frage nach ihrer biologischen Bedeutung kann heute noch nicht beantwortet werden. Ob unser Körper selbst Phosphatide aufbauen kann, ist zweifelhaft (Ente und Seidenspinner können es).

Nahe verwandt mit den Phosphatiden sind die **Zerebroside**. Eine höhere Fettsäure, ein Monosaccharid (die Galaktose) und eine N-haltige Base (das Sphingosin) sind die Bausteine des Zerebrosidmoleküls. Wir wissen vom Vorkommen der Zerebroside im Gehirn und in den Nerven - sonst nichts.

Stoffe von größter allgemeiner Bedeutung sind die **Sterine**. (WINDAUS arbeitete bei ihrer Erforschung wesentlich). Die Sterine (Cholesterin, Ergosterin, Stigmasterin) unterscheiden sich baumäßig nur wenig. Sie kommen in jeder tierischen und pflanzlichen Zelle vor, sind fähig, gewisse Blutgifte unschädlich zu machen und fehlen wahrscheinlich nur den Bakterien. Sicher ist, daß der Tierkörper Sterine aufbauen kann - unbekannt, woraus er sie aufbaut. Schon früh erkannte man die Verwandtschaft der Sterine mit den Gallensäuren. Die Gallensäuren der höheren Wirbeltiere gehören zu den Cholsäuren. Neuerdings sind enge Beziehungen zwischen Sterinen und anscheinend ganz abliegenden Stoffen nachgewiesen worden: Zu pflanzlichen Herzgiften und den Heilstoffen der Fingerhutgruppe. Rhythmus und Wirkungsgrad der Herztätigkeit werden also durch gewisse Sterine in ganz charakteristischer Weise verändert. Die Bedeutung anderer (körpereigener) Sterine

für die normale Herztätigkeit ist eine Frage von höchstem biologischen und ärztlichen Interesse. Sie ist noch ungelöst.

Zu den erstaunlichsten Entdeckungen der neuesten Zeit gehört die Einordnung der Geschlechtshormone in die Gruppe der Sterine. Scheinbar geringfügige Änderungen der Molekülstruktur ändern grundlegend die biologische Wirkung des Sterinabkömmlings. Verkürzung einer Seitenkette, Oxydierung einer Gruppe, Änderung einer Bindung macht aus Cholesterin das Gelbkörperhormon des Eierstocks mit seiner ganz spezifischen Wirkung. Das Follikelhormon bestimmt die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane. Wenige Änderungen im Molekül- und aus dem Follikelhormon ist das Androsteron, das männliche Geschlechtshormon geworden, das dem Organismus nun nicht mehr eine weibliche, sondern eine männliche Prägung gibt. Endlich ist das Nebennierenrindenhormon ein Gemisch von Sterinabkömmlingen.

Eine vierte biologische Stoffgruppe, die zu den Sterinen gehört, sind Vitamine. WINDAUS glückte der Nachweis, der Vitaminvorstufe Ergosterin in der Haut und in der Nahrung. Bei der Bestrahlung des Ergosterins mit ultraviolettem Licht kommt es zu verwickelten Umlagerungen im Molekül und damit zur Bildung neuer Stoffe (Lumisterin, Tachysterin, Vitamin D, Toxisterin, Suprasterin). Alle Stoffe haben die gleiche Bruttoformel $C_{28}H_{44}O$. Nur einer von ihnen, eben das Vitamin D besitzt aber antirachitische Eigenschaften. Andere (Tachysterin und Toxisterin) haben sich in der Behandlung der Tetanie bewährt. Überbestrahlung verwandelt das Vitamin in antirachitisch unwirksame, giftige Stoffe. Die Formel des natürlichen Lebertranvitamins (es gibt mehrere D-Vitamine) unterscheidet sich nur wenig von der Formel des Cholesterins.

Im Gegensatz zu Vitamin C sind der Mensch und fast alle Tiere auf die Zufuhr von Vitamin D angewiesen. Auch dort, wo unter dem Einfluss strahlender Energie in der Haut Vitamin D entsteht, kann dies allein unseren Bedarf nicht decken. Stoffliche Vorbedingung für regelrechte Verkalkung des Knochens ist eine bestimmte Kalzium-Phosphorverbindung; nur sie kann von den Knochenbildungszellen verwertet werden. Wesentlichste Aufgabe des Vitamin D ist die Bildung dieser Ca-P-Verbindung. Daneben scheint das Vitamin bei der Fettverdauung eine Rolle zu spielen.

Wir haben in den Sterinen und ihren Verwandten eine Stoffgruppe von ganz ungewöhnlich vielfältiger biologischer Wirksamkeit vor uns.

Als letzte Gruppe der Lipoiden wurden die Karotinoide genannt - gelbe bis gelbrote Farbstoffe, die im Pflanzenreich weit verbreitet sind und immer mit anderen Lipoiden und Fetten zusammen vorkommen. Der Tierkörper, der sie selbst nicht bilden kann, nimmt sie mit der Nahrung auf. Die Karotinoide sind hochmolekulare Kohlenwasserstoffe, das heisst lange C-Reihen mit Absättigung der freien Wertigkeiten durch H. Was sie im allgemeinen für den Stoffwechsel des Menschen bedeuten, wissen wir noch nicht. Wir kennen lediglich die Bedeutung einer ringhaltigen Untergruppe, der Karotine.

Die Karotine, insbesondere das β -Karotin, sind die Vorstufen des Vitamin A. Karotine sind "Provitamine" des Vitamins A wie Ergosterin das Provitamin des Vitamins D ist.

Vitamin A begünstigt offenbar die Zellregeneration und die Oxydationsfähigkeit. Seine Wirkung ist an die Gegenwart von Fett gebunden. Enge Beziehungen bestehen zur Bildung und Wirkungsweise der Hormone und anscheinend auch zum Kohlehydrat-, Lipoid- und Fettstoffwechsel.

Hauptsächlicaster Vertreter der Steroide ist das Cholesterin.

Synthese: Cholesterin ist in allen Zellen und Säften des menschlichen Organismus enthalten. Seit etwa 30 Jahren weiss man aus Bilanzversuchen, dass der menschliche Körper (WACKER, CHANNON) Cholesterin synthetisieren kann, aber erst Isotopenversuche haben gelehrt, dass Cholesterin aus verhältnismässig kleinen Bausteinen aufgebaut ist (BLOCH und RITTENBERG).

Während HUEK 1925 das Cholesterin noch als wahrscheinliches Stoffwechselendprodukt ansah, dessen Hauptaufgabe auf physikalisch-chemischem Gebiet läge, weiss man heute, dass es im Stoffwechsel verändert wird und darüber hinaus Muttersubstanz einer Reihe wichtigster Wirkstoffe sein kann.

Es ist unmöglich ein Glied des Stoffwechsels isoliert zu betrachten. Dies gilt auch für das Cholesterin. Wie es selbst in den Eiweiss-, Mineral-, und Hormon-, sowie Wasserhaushalt eingreift, so bewirken Änderungen

des Gesamtstoffwechsels oder einzelner Metaboliten Eingriffe in den Cholesterinstoffwechsel.

Die Arbeitsweise der Deuteriumversuche der Schoenheimerschen Schule ist dabei folgende:

Die mutmassliche Vorstufe des Cholesterins wird mit Deuterium markiert und verfüttert, das gebildete Cholesterin wird isoliert und auf seinen Deuteriumgehalt geprüft. Bei derartig markierten Vorstufen dürfen sich die Deuteriumatome nur an solchen Stellen des Moleküls befinden, an denen sie nicht gegen Wasserstoff ausgetauscht werden.

Eine andere Methode besteht darin, daß man bei Tieren durch Deuteriumoxydgaben die Körperflüssigkeit mit Deuterium anreichert und anschliessend den Deuteriumgehalt des Cholesterins bestimmt. Die Methode ist für Cholesterin besonders geeignet, weil im fertigen Molekül der weitest- aus grösste Teil der Wasserstoffatome, soweit sie nämlich an C-Atome gebunden sind, nicht mehr gegen Deuterium ausgetauscht werden können.

In einem derartigen Experiment fanden RITTENBERG und SCHÖNHEIMER im Cholesterin von Mäusen, deren Trinkwasser 2 Monate lang mit Deuteriumoxyd angereichert wurden, eine hohe Deuteriumkonzentration. Sie schlossen, dass die Hälfte der H-Atome des Cholesterins aus dem Trinkwasser stammt. Synthese und Abbau des Cholesterins gehen dabei relativ langsam vor sich (Halbwertszeit des Cholesterins 15 bis 25 Tage bei Mäusen, Halbwertszeit der Fettsäuren 5 bis 9 Tage).

In einem anderen Versuch fütterten BLOCH und RITTENBERG bei wachsenden Mäusen und ausgewachsenen Ratten 8 Tage lang Natrium-Deuteriumacetat. Bei allen Tieren enthielten Körper- und Kotsterine mehr als 3 mal so viel Deuterium wie die Körperflüssigkeiten.

Alle Säuren, die zu Essigsäure abgebaut werden, sind zur Cholesterinsynthese fähig (BLOCH und RITTENBERG).

Nach Versuchen RITTENBERG's kann Cholesterin aus Äthylalkohol und Aceton gebildet werden. Es besteht dann die Möglichkeit, dass Aceton erst in Essigsäure verwandelt wird. Aus Essigsäure werden nicht nur Cholesterin, sondern auch Fettsäuren synthetisiert (RITTENBERG und BLOCH). Umgekehrt werden Fettsäuren in vivo in Essigsäure verwandelt, und es ist

denkbar, dass über die Acetatbildung aus Fettsäuren vermehrt Cholesterin gebildet wird.

An der Cholesterinsynthese scheinen sich Vitamine des B-Komplexes zu beteiligen.

Während die fettsäuresynthetisierende Wirkung des Vitamin B₁ (Thiamin) in vivo gesichert ist (Mc HENRY und GAVIN) und Vitamin B₆ (Pyridoxin), Pantothensäure und Riboflavin die Fettsäuresynthese begünstigen (STETTEN, Mc HENRY und GAVIN) sind manche Autoren der Ansicht, dass die nach Vitamin B-Zufuhr beobachtete Cholesterinzunahme in der Leber nicht Folge einer echten Cholesterinsynthese ist. Die Vermehrung der Cholesterinester in der Leber soll lediglich Begleitsymptom der Glyceridzunahme sein. Das Cholesterin würde dann anderenorts mobilisiert. Für die sog. Biotin-Fettleber (Vit. H, von amerikanischen Autoren dem B-Komplex zugerechnet) dürfte dieser Mechanismus zutreffen (Mc HENRY und PATTERSON). Mc HENRY und PATTERSON, BEST und Mitarbeiter konnten weiter zeigen, dass biotinreiche Kost nur dann eine Cholesterin- und fettreiche Leber erzeugt, wenn andere B-Vitamine in der Diät fehlen. Es liegt also hier eine Vitamin-B-Mangel-Fettleber vor.

Andererseits beobachteten Mc HENRY und GAVIN cholesterinreiche Fettlebern nach Verfütterung eines alkoholischen Leberextraktes mit Vitamin B₁, B₂, B₆. Da die Extrakte cholesterinfrei waren und ausserdem das gesamte Körpercholesterin anstieg, muss man eine echte Synthese annehmen. Einige Versuche SCHETTLERS mit Leberextrakten und Vitamin B₁, B₂ und B₆ bestätigten diese Ergebnisse insofern, als das Cholesterin in Leber, Milz und Nieren von Mäusen anstieg.

ORT DER CHOLESTERINSYNTHESE

SCHETTLER ist der Ansicht, dass die Cholesterinneubildung nicht auf Leber (BLOCH, BORCK, RITTENBERG) und Nebenniere (CHAIKOFF) beschränkt ist, sondern daß noch andere Organe als die Leber an der Cholesterinsynthese beteiligt sind. Es muss weiter geprüft werden, welche Zellen und Zellsubstanzen sich vorwiegend an der Synthese beteiligen, denn offenbar bestehen hier Unterschiede (SCHETTLER).

R E S O R P T I O N

Nach HOPPE - SEYLER "bahnen die Fette dem Cholesterin den Weg". THANNHAUSER, VERSE, BANG, HUECK u. a. nehmen an, dass Cholesterin nicht ohne Fett resorbiert wird. Aber neuere Versuche von POPJÄK, DÖMÖSI und EGYED, die bei Kaninchen nach Verfütterung von Cholesterin in wässriger Suspension auch ohne Fett einen Anstieg des freien und veresterten Plasmacholesterins, der Phosphatide und des Neutralfetts fanden, sprechen dafür, dass das Fett für die Cholesterinresorption entbehrlich ist. Für die Resorption scheint, wie bei den Fetten, die Bildung von feinen Emulsionen wesentlich zu sein. Die fördernde Rolle der Gallensäuren auf die Cholesterinresorption beruht wohl auf deren emulgierenden Eigenschaften. Andererseits ist die Galle für die Cholesterinresorption nicht unerlässlich. So fand SCHETTLER bei einer Pat. mit totalem Gallengangverschluss (Choledochusligatur, Sublimatprobe im Stuhl negativ) nach oraler Cholesteringabe in ölgiger Lösung einen Anstieg des Serumcholesterins. Damit verhält sich das Cholesterin genauso wie die Fettsäuren. Trotz mangelnder Gallensäuren werden markierte Fettsäuren quantitativ resorbiert. Das bei Gallengangverschluss reichlich auftretende Fäkal Fett ist frei von Deuterium, ist also nicht mit dem Nahrungsfett identisch, sondern von der

Darmwand abgeschieden worden (SHAPIRO, KOSTER, RITTENBERG, SCHÖNHEIMER).

SCHRAMM und WOLFF stellen sich die Wirkung der Galle auf Cholesterin- und Fettresorption folgendermassen vor: In Übereinstimmung mit SPERRY, VERCELLONE und KLEIN wiesen sie im tierischen Organismus zwei verschiedene Cholesterinasesysteme nach. Die Pankreasesterase bewirkt vorwiegend eine Esterbildung, die Leberesterase nur eine Ester-spaltung. Die Wirkung ist einmal p_{H^+} -abhängig, zum anderen benötigt das Pankreasferment als Aktivator Gallensäuren.

SCHRAMM und WOLFF sprechen nun in Anlehnung an frühere Versuche dem Cholesterin für die Fettresorption eine Bedeutung zu. Die Nahrungsfette werden durch Pankreaslipase gespalten. Die freien Fettsäuren werden dann durch die Pankreascholesterinesterase mit dem im Darm befindlichen Cholesterin verestert (MUELLER) und so resorbiert. Für die Resorption einer bestimmten Fettmenge muss also ein bestimmtes Cholesterinquantum vorhanden sein. In der Darmzelle kann dann der Ester durch das dort befindliche Ferment gespalten werden. Die frei werden Fettsäuren könnten nach VERZAR über die Bildung von Phosphatiden zu Neutralfett werden. In der Lymphe findet sich dann ein Gemisch von Cholesterin, Cholesterinfettsäureestern, Phosphatiden und Neutralfett.

Das freie Cholesterin könnte nun nach der Annahme SCHRAMM's durch die im Serum vorhandene Esterase mit den aus Neutralfett stammenden Fettsäuren verestert werden. Die Fettsäuren werden dann verestert ins Zellinnere verschiedener Gewebe, z.B. der Leber eingeschleust. Hier werden die Ester gespalten, das freie Cholesterin wird wieder an das Serum abgegeben, während die Fettsäure von Glycerinphosphorsäure oder Phosphatiden angenommen wird. So hätte das Cholesterin eine grosse Bedeutung für den Fetttransport.

Die nach VERZAR für die Fettsäureresorption unerlässlichen Gallensäuren sollen also demnach ihre Wirksamkeit über die Aktivierung der Cholesterinesterase entfalten. Damit wäre die Hilfhypothese VERZAR's hin-fällig, daß die Gallensäuren nach Bildung wasserlöslicher Gallensäure-Fettsäure-Komplexe wieder frei werden müssen, um mehrmals hinter-einander genügend Fettsäuren in die Darmzellen diffundieren zu lassen.

Es brauchen keine derartigen Komplexverbindungen gebildet zu werden. Über die Fermentaktivierung wäre die Tatsache verständlich, daß auch Gallensäuren die Cholesterinresorption beschleunigen, die nicht dem Choleinsäureprinzip unterliegen, wie die Cholsäure.

Die fettsäureresorptionsfördernde Wirkung im Sinne SCHRAMMS wird neuerlich von HEUPKE angegriffen.

Die Fettsäureresorption auch ohne Gallensäuren beweist, daß der Wirkungsmechanismus Gallensäuren-Cholesterin-Cholesterinfettsäureester nicht der alleinige Weg der Fettsäureresorption ist. Fest steht, dass eine Cholesterinbeimischung zu fettreichem Futter die Fettsäureresorption und -ablagerung in den Organen erheblich fördert. Schon VERSE wies 1917 darauf hin, daß Cholesterinbeimischung zu fettreichem Futter bei Kaninchen eine verstärkte Lipämie und morphologisch sichtbare Organverfettung hervorruft. Später kamen BEST und CHANNON auf Grund ausgedehnter Organanalysen zu gleichartigen Ergebnissen. Der Typ der Fettleber wurde durch diese Untersuchungen genau analysiert. Es beteiligen sich alle Lipide in wechselnd starkem Ausmass. Fett- und cholesterinreiches, eiweissarmes Futter erzeugt sog. "Fett-Fettleber", die bei Verfütterung fettreicher Diäten entstehen. Diese Eigenschaft des Cholesterins, die Fettablagerung zu fördern, bezeichnet BEST unter Hinweis auf die später zu besprechende lipotrope Wirkung bestimmter Stoffe als antilipotrop, d. h. der Verhinderung von Fettablagerung entgegenwirkend. Es bezieht sich dabei freilich nur auf die Fettleber, während SCHETTLER nach eigenen Untersuchungen annimmt, dass auch Milz, Niere und Lunge an diesen Vorgängen beteiligt sind.

Zu den antilipotropen Substanzen gehört auch Cystin (TUCKER und ECKSTEIN). Cystin- und fettreiche, eiweißarme Diäten lassen die Leberfette, besonders Glyceride (CHANNON und Mitarbeiter) zunehmen, während freies Cholesterin überhaupt nicht, verestertes Cholesterin nur wenig ansteigen. Die sog. Cystin - Fettleber soll die Folge einer vermehrten Fettsäuresynthese sein.

Die Cholesterinresorption ist nach SCHETTLER sehr abhängig von der Art der in der Diät verwandten Fette und Öle. So fand er nach Verfütterung von cholesterinreichem, tierischen Depotfett und Schweineschmalz höhere Cholesterinwerte in den Organen weisser Mäuse als nach Gabe von Oliven- und Leinöl. Rindertalg bewirkt eine schlechte Cholesterinresorption.

Auch nach KILLIAN und MARSH bestimmt die physikalische Form und nicht die Qualität der Fette ihre Resorption, Schmelz- und Erstarrungspunkte der Fette sind für ihre Resorption wichtig. Mit Zunahme des Schmelz- und Erstarrungspunktes über Körpertemperatur nimmt die Fettresorption ab. Die Resorptionsunterschiede zwischen den in Öl und dem in Fett gelösten Cholesterin sind aber letztlich noch nicht aufgeklärt. Vielleicht ist hier die emulgierende Wirkung begleitender Phosphatide wesentlich. Das resorbierte und synthetisierte Cholesterin kann im Körper verschiedene Schicksale haben. Dabei ist noch nicht geklärt, ob sich beide physiologisch verschieden verhalten.

DAS ORGANCHOLESTERIN, DER UMLAUF DES CHOLESTERINS, LIPOTROPE FAKTOREN

Die früher angenommenen Unterschiede im Cholesterinstoffwechsel der Herbi- und Carnivoren haben sich durch die Arbeiten der letzten 20 Jahre verwischt. Beide Tiergruppen stapeln verfüttertes Cholesterin in ihren Organen. Auch im Blut ist bei beiden eine alimentäre Cholesterinanreicherung unter bestimmten Bedingungen möglich. Sie ist bei den Herbivoren allerdings beträchtlicher. Die Stapelung findet nicht nur in Leber und Nebenniere statt, wie verschiedentlich angenommen wurde, sondern auch in Milz, Niere und Lunge, wahrscheinlich noch in anderen Organen, da das totale Körpercholesterin zunimmt. Grosse Mengen des resorbierten Cholesterin werden in den peripheren Depots, v. a. der Subcutis und des Bauchraumes gestapelt. An der Vermehrung in den Organen beteiligen sich fettsäureverestertes Cholesterin und freies Cholesterin verschieden stark. Die Leber, die mit der Nebenniere relativ am cholesterinreichsten wird, nimmt wie die Niere vorwiegend Ester auf, die Milz freies und verestertes Cholesterin, die Lunge anfänglich mehr Ester, bei verstärkter Cholesterinzufuhr mehr freies Cholesterin. In den peripheren Depots finden sich reichlich Cholesterinester. Wahrscheinlich beruhen diese Unterschiede auf verschiedenen Fermentwirkungen in den Organen.

Die Cholesterinzunahme in den Organen kann auch auf der Verschiebung von Cholesterin aus Depots beruhen. Dann befindet sich das Cholesterin immer in Begleitung von Neutralfetten. Reiche Depots sind das subcutane, interstitielle und mesenteriale Fettgewebe. Die Mobilisation aus den Depots ist besonders kräftig im Hunger. Man muss hier unterscheiden zwischen langanhaltender Mangelernährung und absolutem Hunger. Bei Mangelernährung werden die Depots langsam erschöpft. Dazu kommt ein Mangel aller zur Cholesterinsynthese nötigen Nährstoffe und in geringem Masse eine herabgesetzte exogene Zufuhr. SCHETTLER, SCHMIDT-THOMÉ und GÖBEL fanden im Blut bei mangelernährten Personen in den Jahren 1947/48 deutlich erniedrigte Cholesterinwerte. Mit Besserung der Ernährungsverhältnisse wurde das Blutcholesterin wieder normal.

Die cholesterinmobilisierende Wirkung absoluten Hungers geht aus Tierversuchen hervor (SCHETTLER). Hungernde Mäuse verlieren in 6 Tagen etwa $\frac{1}{4}$ ihres normalen Cholesterinbestandes. Ein Teil des verschwundenen Cholesterins erscheint während der ersten beiden Hungertage in der Leber. Danach sinken die Leberwerte ab, und sie liegen am Schluss des Versuches weit unter den Ausgangswerten. Es ist dabei auffällig, dass das freie Cholesterin weniger verändert wird, während das veresterte grossen Schwankungen unterliegt. Der Anstieg des Gesamtcholesterins während der ersten beiden Hungertage und der darauffolgende Abfall gehen vorwiegend über die Ester. Am 6. Hungertag sind die Esterwerte der Leber abnorm niedrig. Die Schwankungen des freien Cholesterins liegen dagegen meist im Zufallsbereich. Diese Beteiligung der Ester gibt einen Hinweis auf die Bewegungen der Fettsäuren, die als Cholesterinfettsäureester demnach aus den Depots abgeführt werden und in den ersten Hungertagen in der Leber erscheinen. Das Cholesterin ist dabei immer in Begleitung von Glyceriden (HODGE und Mitarbeiter).

Eine noch stärkere Reduktion des Gesamtfettes und des Cholesterins aus den Geweben und besonders aus der Leber über die gefundenen Werte hinaus wurde nicht festgestellt. Die Tiere haben also ein Bestandfett und -cholesterin, das gewahrt bleiben muss. Ausser dem unbedingt nötigen Fett- und Cholesteringehalt ist, das darf aus den Versuchen geschlossen werden, ein labiler Anteil vorhanden, der für Mobilisation, Ausscheidung, Ab- und Umbau herangezogen wird.

Die blosse Transportrolle des Cholesterins für die Fettsäuren wird von POPJAK neuerdings bezweifelt. Untersuchungen des Sättigungsgrades der nach Cholesterinfütterung im Plasma auftretenden Fettsäuren haben nämlich gezeigt, dass die Jodzahlen der mit Cholesterin veresterten Fettsäuren im Gegensatz zu den in den Phospholipiden enthaltenen Fettsäuren sehr hoch sind. Da die Verfütterung wässrig suspendierten Cholesterins eine echte Synthese von Phospholipiden hervorrufen soll, die unter Benützung der aus den physiologischen Depots abströmenden Fettsäuren in der Leber stattfindet, schliesst POPJAK in Anlehnung an Befunde BLOOR's, dass das Cholesterin an der Phospholipidsynthese beteiligt ist. Nach BLOOR ist die Umwandlung ungesättigter Fettsäuren in gesättigte der erste Schritt des Fettsäureabbaus; Die ungesättigten Fettsäuren der Cholesterinester würden demnach in gesättigte umgewandelt und zur Phospholipidsynthese verwandt. Die bei der Phospholipidspaltung freiwerdenden Fettsäuren können dann auf oxydativem Weg zu Acetat abgebaut werden. Das Acetat wiederum kann u. a. zur Cholesterinsynthese verwandt werden. Somit wäre eine weitere Funktion des Cholesterins die Phospholipidsynthese.

LIPOTROPE FAKTOREN

Der Umlauf des Cholesterins im Organismus wird stark beeinflusst von den lipotropen Faktoren. Nach BEST versteht man darunter Substanzen, die die Ablagerung von Fett in der Leber verhindern, bzw. seinen Abtransport aus der Leber beschleunigen. Das Cholesterin ist hier ein ständiger Begleiter der Neutralfette. Cholin bewirkt eine teilweise Hemmung der alimentären Cholesterinfettleber. Nach STÖSSER und Mitarbeiter scheint Cholinzufuhr eine Herabsetzung zunächst der Glyceridfraktion zu bewirken, ehe auch die Cholesterinester absinken. Bei Erhöhung der Cholesterinzufuhr soll zunächst eine Cholesterinverminderung einsetzen. Eine isolierte Beteiligung einer der beiden Fraktionen gibt es hier nicht. Auch die anderen lipotropen Faktoren Methionin und Betain wirken auf Organcholesterine und Glyceride ein. Nach ihrem Wirkungsmechanismus als Methylendonatoren für die intravitale Cholinsynthese ist das nicht

verwunderlich. Die lipotrope Aktivität des umstrittenen Pankreasstoffes Lipocaic (DRAGSTEDT) scheint nach BEST nicht von der des Cholins zu trennen zu sein. BEST bestreitet die Existenz eines lipotropen Stoffes im Pankreas ausser Cholin. Inosit bewirkt ebenso wie Cholin neben den Neutralfettbewegungen der Leber nur Cholesterinesterveränderungen, während das freie Cholesterin unverändert bleibt. (ENGEL, BEST und Mitarbeiter).

Wie SCHETTLER in einem Referat über die lipotropen Faktoren darlegt, wirkt Cholin nach Du VIGNEAUD dadurch, dass es über den Einbau in das Phospholipidmolekül den Abtransport der Glyceride aus der Leber heraus in Gang setzt und beschleunigt. Auch dadurch ist es verständlich, daß die Cholesterinbewegungen auf Grund lipotroper Einflüsse nur in Begleitung der Glyceride stattfinden. Die Phospholipide sind nach CHAIKOFF für den Transport der Fettsäuren wichtig, und WELCH und LANDAU fanden, dass Cholin den Fettsäuretransport aus der Leber heraus verstärkt.

Die lipotropen Stoffe wirken nicht nur auf den Leberfett- und Cholesteringehalt ein. Auch Milz, Niere und Lunge lassen eine Veränderung der alimentär angereicherten Cholesterinesterbestände durch lipotrope Stoffe erkennen, wie SCHETTLER in Untersuchungen mit Methionin fand. Die Leber wird damit aus ihrer Zentralstellung auf dem Gebiet der lipotropen Faktoren herausgerückt.

DER ZUSTAND DES CHOLESTERINS IN BLUT UND ORGANEN

Im Körper kreist Cholesterin in freier und veresterter Form. Die roten Blutkörperchen enthalten nur freies Cholesterin, im Serum sind rund $\frac{2}{3}$ mit Fettsäuren verestert, $\frac{1}{3}$ ist unverestert. Das freie Cholesterin ist teilweise an Serumeiweiss gebunden.

Seit den Arbeiten von BENNHOLD, BENDIEN und SNAPPER, MACHE-BOEUF und GARDNER weiss man, dass Cholesterin mit Globulin Symplexe bildet, Besonders nach elektrophoretischen Untersuchungen ergab sich, dass Cholesterin wie die meisten Lipide in den α - und β -Globulinen vorhanden ist. BLIX, TISELIUS und SVENSON fanden im Durchschnitt im Albumin 1,07 % Cholesterin, im α -Globulin 4,45 %, im β -Globulin 8,65 und im γ -Globulin 0,41 %.

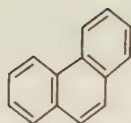
Die einzelnen Seren können grosse individuelle Schwankungen aufweisen. Die Konzentration der Phospholipide, die die Komplexbildung der Lipide mit den Serumproteinen beeinflussen, ist verantwortlich für die Partikelgrösse der Serumlipide, und diese Partikelgrösse ist massgeblich für ihre Sichtbarkeit oder Maskierung.

Während man im Serum die Cholesterin-Eiweiss-Symplexe relativ sicher aufspalten kann, ist über die Cholesterin-Eiweiss-Bindung in der Zelle im einzelnen nichts bekannt.

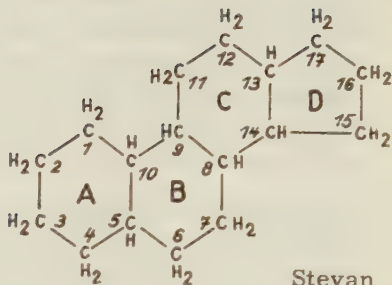
Cholesterin kommt also im Körper in zwei Phasen vor. Es ist fettgelöst und eiweissgebunden. Ob beide Formen verschiedene Funktionen haben ist noch nicht entschieden. Es ist auch bisher unbekannt, wie das Cholesterin vom Blut in die Zelle gelangt, ob es an Eiweiss gebunden bleibt oder vorher "abgehängt" wird (BENNHOLD).

AUSSCHIEDUNG UND INTERMEDIÄRER STOFFWECHSEL

Um Ausscheidung und intermediären Stoffwechsel des Cholesterins zu verstehen, muss man seine Konstitution kennen. Es leitet sich ab von einem als Steran bezeichneten Grundkohlenwasserstoff, einem völlig hydrierten Phenanthren, an das ein Cyclopentan als 4. Ring ankondensiert ist.

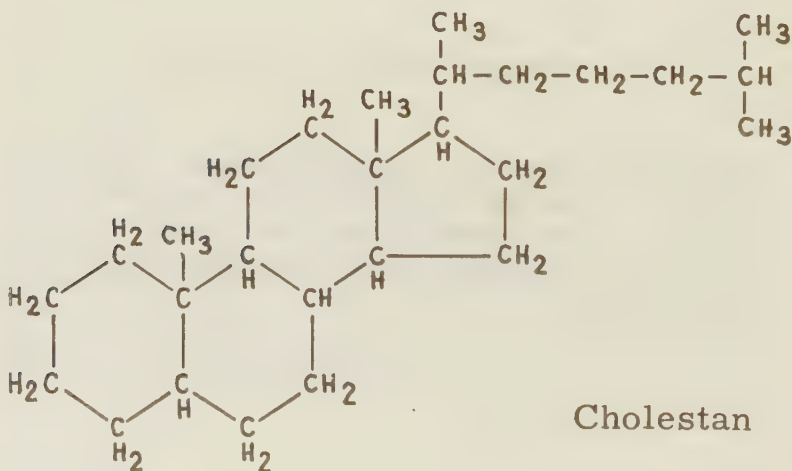


Phenantren



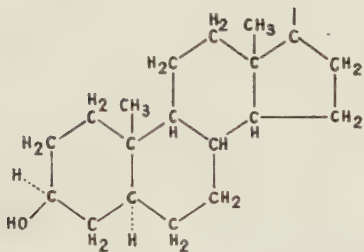
Stevan

In Stellung 3 befinden sich eine alkoholische Hydroxylgruppe, in Stellung 10 und 13 je eine Methylgruppe. Am C-Atom 17 ist eine Seitenkette verankert. Der Grundhohlenwasserstoff des Cholesterins ist Cholestan. Im Cholestan sind 8 asymmetrische C-Atome enthalten, es bestehen also $2^8 = 256$ Isomeriemöglichkeiten. Durch die Einführung von Doppelbindungen wird diese Zahl eingeschränkt.

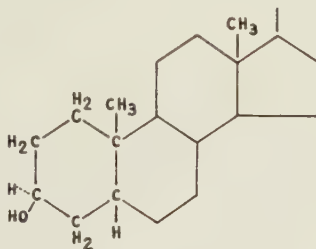


Cholestan

Ein Isomeres des Cholestans ist das Koprostan, die entsprechenden Alkohole sind Cholestanol und Koprostanol, das früher als Koprosterin bezeichnet wurde.

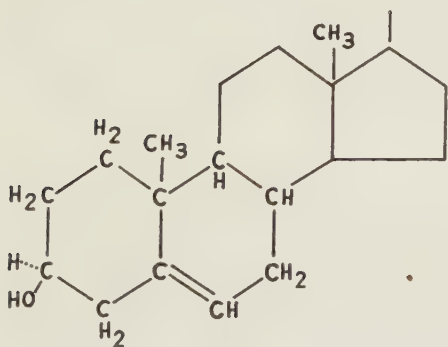


Cholestanol



Koprostanol

Durch die Einführung einer Doppelbindung zwischen den C-Atomen 5 und 6 entsteht aus Cholestanol das Cholesterin.



Cholesterin

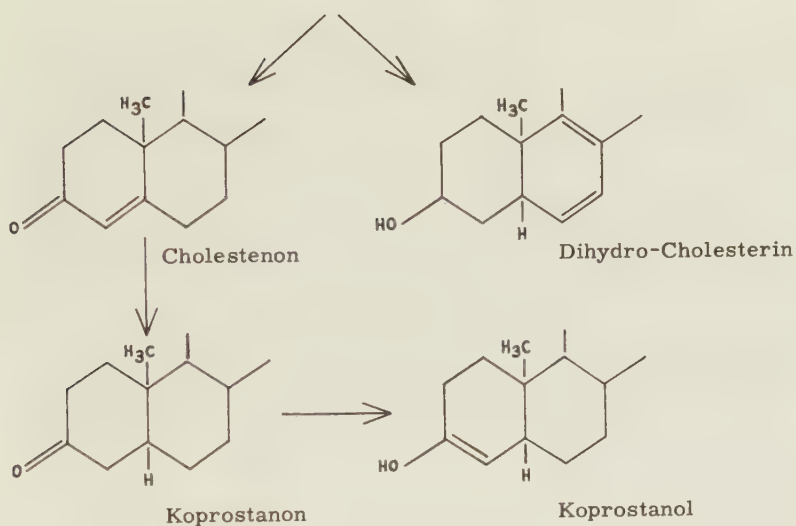
Das Cholesterin kann im Körper verbraucht, umgewandelt und ausgeschieden werden. Als Hauptort der Cholesterinausscheidung galt früher die Leber. Es hat sich aber gezeigt, daß das mit Galle ausgeschiedene Cholesterin (tgl. um etwa 500 mg) im Dünndarm wieder resorbiert wird und dann vorwiegend über den Dickdarm ausgeschieden wird. (SPERRY, BÜRGER und Mitarbeiter). Auch über die Haut verlässt Cholesterin den Organismus (tgl. 0, 1 bis 0, 3 gr) (SCHMIDT). Im Urin werden normalerweise Spuren von Cholesterin gefunden (BUTENANDT und DANNENBERG). Bei Störungen des Eiweisstoffwechsels, wie sie z.B. der sog. Lipoidnephrose zugrunde liegen, kann die renale Cholesterinausscheidung beträchtlich sein (FREY und SUTER). Der Körper scheidet wenig Cholesterin als solches aus. Ein kleiner Teil wird in den Geweben zu Cholestenon umgewandelt, welches in kleinen Mengen mit den Faeces ausgeschieden wird (WINDAUS). Dieses Reduktionsprodukt des Cholesterins kann vom Darm nicht resorbiert werden (SCHÖNHEIMER und V. BEHRING, SCHÖNHEIMER und HODINA).

In den Faeces erscheinen grosse Mengen Koprostanol und Epikoprostanol (MARKER, WITTBECKER, WAGNER, TURNER). Koprostanol und Epikoprostanol konnten bisher in den Geweben nicht nachgewiesen werden. Da zugeführtes Cholesterin einen Anstieg der Koprostanolausscheidung bewirkt, wird dieses aus Cholesterin entstanden sein (SCHÖNHEIMER, RITTENBERG, GRAFF). Koprostanol entsteht durch reduzierende Wirkung von Bakterien im Darm (ROSENHEIM und WEBSTER). SCHÖNHEIMER und Mitarbeiter glauben, dass die Koprostanolbildung aus Cholesterin intermediär über Cholestenon führt. Cholestenon das Hunden in einer Fleischdiät verfüttert wird, wird als Koprostanol ausgeschieden. Mit Hundekuchen verfüttert, wird es als Cholestenon unverändert ausgeschieden (ROSENHEIM und WEBSTER).

Markiertes Deuterium-Koprostanol wird unverändert ausgeschieden. Fütterungsversuche mit markiertem Cholestenon (ANCHEL und SCHÖNHEIMER), das vier labile Deuteriumatome enthält, liessen in dem aus Faeces isolierten Koprostanol Deuterium in stabilen Positionen erkennen. Daraus folgt, dass Koprostanol aus Cholestenon gebildet wird, dass die Bildung des Cholestenons aus Cholesterin nicht reversibel ist, es sei denn, das labile Deuterium geht während der Rückbildung verloren.

UMWANDLUNG DES CHOLESTERINS ZU KOPROSTANOL

(nach ANCHEL und SCHÖNHEIMER)



Zum anderen ist Cholesterin die Muttersubstanz der Gallensäuren (BLOCH, BYERS und Mitarbeiter), und vermutlich der Steroidhormone (BLOCH, ZAFFARONE). So wurden 60 % des intravenös verabreichten Cholesterins in Gallensäuren umgewandelt. Zwischen - Produkte dieses bedeutsamen Umbaus sind allerdings noch nicht bekannt.

CHOLESTERIN ALS AUSGANGSSUBSTANZ INTRAVITALER STEROIDSYNTHESE

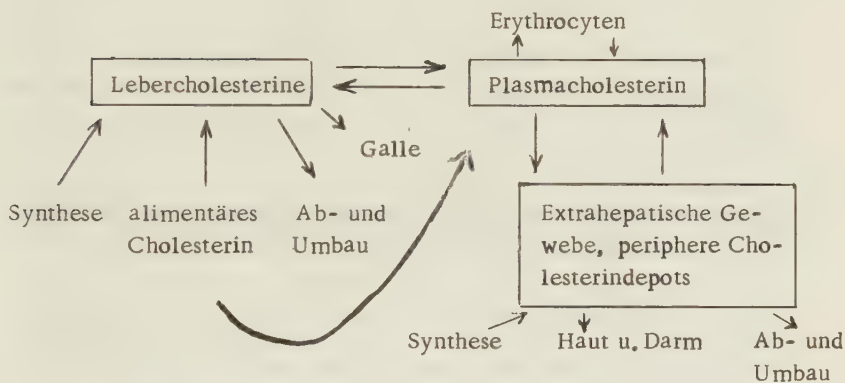
Neuerdings wird auch die Umbildung von Cholesterin in Provitamin D₃ für möglich gehalten (SCOTT, GLOVER, MORTON). Ein Sterin mit der für Provitamin D charakteristischen Ultraviolettabsorption, das für Provitamin D₃ gehalten wird, wurde in der Wandauskleidung des Dünndarms von Meerschweinchen, Ratten und Ochsen gefunden. Es ist im Duodenum am konzentriertesten und weitgehend in der Mucosa und lamina propria vorhanden. Im Meerschweinchendünndarm macht dieses 7-Dehydrocholesterin 3,6 % der nicht verseifbaren Substanz aus, gegenüber 0,5 % in der Haut. In der Colonwand des Meerschweinchens erhielt es sich trotz Fastens oder längerer sterinarmer Diät. Vielleicht wird es dort durch enzymatische Dehydrierung von Cholesterin oder synthetisch gebildet. Unter Cholesterinfütterung stieg der Provitamingehalt im Dünndarm vorübergehend, in der Leber progressiv an. Das dürfte die erwähnte Entstehungshypothese durch Dehydrierung stützen.

Das Cholesterin ist im Körper immer vergesellschaftet mit einem nur geringen Prozentsatz von Dihydrocholesterin. Dieses soll nach ANKER und BLOCH aus dem Cholesterin über Cholestenon entstehen. THANNHAUSER weist in diesem Zusammenhang auf ein mögliches Redoxsystem Cholesterin - Dihydrocholesterin hin, das aber bisher nicht bewiesen und nach ANKER und BLOCH auch nicht wahrscheinlich ist. Das vornehmlich in der Haut abgelagerte 7-Dehydrocholesterin ist mit dem Provitamin D₃ identisch. Die zu dessen Bildung notwendige Hydrierung (GLOVER) scheint durch ein Enzym der Darmschleimhaut gefördert zu werden.

In einer Zusammenstellung von RUIGH werden insgesamt 1 Dutzend C₂₇-Sterine aufgeführt, die als Cholesterinabkömmlinge angesehen werden, jedoch nur in geringen Mengen in einzelnen Organen nachgewiesen wurden, und über deren physiologische Bedeutung nichts ausgesagt werden kann.

Die Ausscheidung des Cholesterins soll erst nach vorausgegangener Umwandlung und vornehmlich durch die Galle erfolgen. Nur ein kleiner Teil scheint unverändert durch die Darmwand eliminiert zu werden, wo dann das Cholesterin unter dem Einfluss der Darmbakterien hydriert wird, vermutlich nach vorausgehender Dehydrierung.

SCHEMA ÜBER DEN CHOLESTERINHAUSHALT (nach SCHETTLER)



CHOLESTERINSTOFFWECHSEL UND ERNÄHRUNG

In Untersuchungen stellte Schmidt-Thomé eine Abnahme des Blutcholesterins in den Mangeljahren der Nachkriegszeit fest, die mit Normalisierung der Ernährungsverhältnisse wieder ausgeglichen wurde. Er bezog das nicht auf die verminderte alimentäre Cholesterinzufuhr, sondern sah darin ein Zeichen der allgemeinen Mangelernährung.

Die Richtigkeit dieser Schlüsse wurde später durch KEYS bestätigt, der dem Nahrungscholesterin per se keinen sicheren bleibenden Einfluß auf

die Höhe des Blutcholesterins beimißt. Umso wichtiger ist dafür der Fett- und Caloriengehalt der Nahrung. Darüber geben folgende Experimente Auskunft.

	Mittelwert	Gesamtcholesterin	freies Cholesterin	verestertes Cholesterin
1943	4 Männer	196 $\pm$ 6,7	69 $\pm$ 2,7	127 $\pm$ 5,9
	9 Frauen	206 $\pm$ 4,0	69 $\pm$ 1,5	137 $\pm$ 3,1
	60 Männer	161 $\pm$ 2,3	60 $\pm$ 2,1	101 $\pm$ 2,5
1947	40 Frauen	172 $\pm$ 2,9	59 $\pm$ 2,0	112 $\pm$ 3,0
	50 Männer	194 $\pm$ 6,0	62 $\pm$ 2,1	132 $\pm$ 6,9
1949	50 Frauen	201 $\pm$ 6,0	63 $\pm$ 3,0	138 $\pm$ 6,6

Blutcholesterin (mg%) von Normalpersonen (20 - 40 Jahre alt) während der Jahre 1943, 1947, 1949 (nach SCHETTLER und SCHMIDT-THOME).

Cholesterin mg	Nahrungs- Fett g	Serumveränderungen %
0	11	- 64
650	11	- 61
0	68	- 27
650	68	- 21
0	110	0
650	110	0

Mittlere Veränderungen des Serumcholesterins nach Variation des Cholesterin und Fettgehaltes der Nahrung. (Nach KEYS 21 Fälle).

KEYS verfolgte über mehrere Monate bei 21 stoffwechselgesunden Hospitalinsassen das Blutcholesterin bei einer an Calorien, Eiweiss, Salzen und Vitaminen gleichbleibenden Kost, in der nur Kohlehydrate, Fett und Cholesterin verändert wurden.

Wie die Tabelle zeigt, bewirkt die Reduktion des Fettes von 110 g täglich auf 11 g eine Abnahme des Serumcholesterins um rund 64 mg%, die Einschränkung des Fettes auf 68 g um etwa 27 mg%. Die Zulage von 650 mg Cholesterin lässt aber bemerkenswerterweise das Blutcholesterin praktisch unverändert! Es ist dabei gleich ob pflanzliche Öle oder tierische Fette verabreicht werden. Das bestätigen auch die Versuche von HILDRETH und Mitarbeitern. Bei drei gesunden Ärzten bewirkte die Reduktion des Nahrungsfettes auf 10 g täglich innerhalb von 3 - 8 Monaten eine deutliche Abnahme des Serumcholesterins. Wurde dann eine normale fetthaltige, cholesterinarme (Bevorzugung vegetabilischer Öle) Kost gegeben, so erreichte es bald die Ausgangswerte wieder.

Auch bei Fettsüchtigen fiel das Serumcholesterin bei Einschränkung der Nahrungsfette und der Calorien (WALTER und WIER). Damit wurde für normo- oder hypercholesterinämische Zustände bestätigt, was BÜRGER und GRÜTZ bei xanthomatösen Hyperlipämien bereits vor 20 Jahren gefunden hatten. Durch strikte Einschränkung der Nahrungsfette erreicht man eine rigorose Senkung der erhöhten Blutlipide und einen Rückgang der Xanthome. Auch bei essentieller familiärer Hypercholesterinämie wurde eine Senkung des Blutcholesterins diätetisch erreicht, wenn auch die Senkung nicht so drastisch und zuverlässig zu verlaufen scheint.

Eine starke Reduktion der Fettzufuhr wird durch Reisdiet oder Obst- bzw. Safttage erreicht. Bei dreiwöchiger Reis-Fruchtdiet fällt das Blutcholesterin kontinuierlich ab. Nach Zugabe von Öl oder Fett steigt das Blutcholesterin rasch wieder an, auch wenn kein Cholesterin zugegeben wurde. Mit der Reisdiet kann der Patient einigermaßen gesättigt werden. Safttage mit einem Kohlenhydratangebot von rund 60 g in 1000 ccm Obstsaft, das sind etwa 240 cal täglich, stillen dagegen den Calorienbedarf nicht. Interessanterweise sinkt nun hier, wie 1948/49 und 1951 gezeigt wurde das Blutcholesterin nur bis zum 6. Tage ab, es bleibt dann gleich, steigt aber häufig sogar wieder an. Diese Hypercholesterinämie kommt offenbar durch Mobilisation von Cholesterin aus den physiologischen Depots zustande. Sie kann bei atheromatösen Patienten unerwünscht sein. Man sollte hier die Reis-Fruchtdiet bevorzugen.

Die Beziehungen zwischen Caloriengehalt der Nahrung und Serumcholesterin prüfte ebenfalls KEYS. Er ernährte 20 anfänglich normalgewichtige

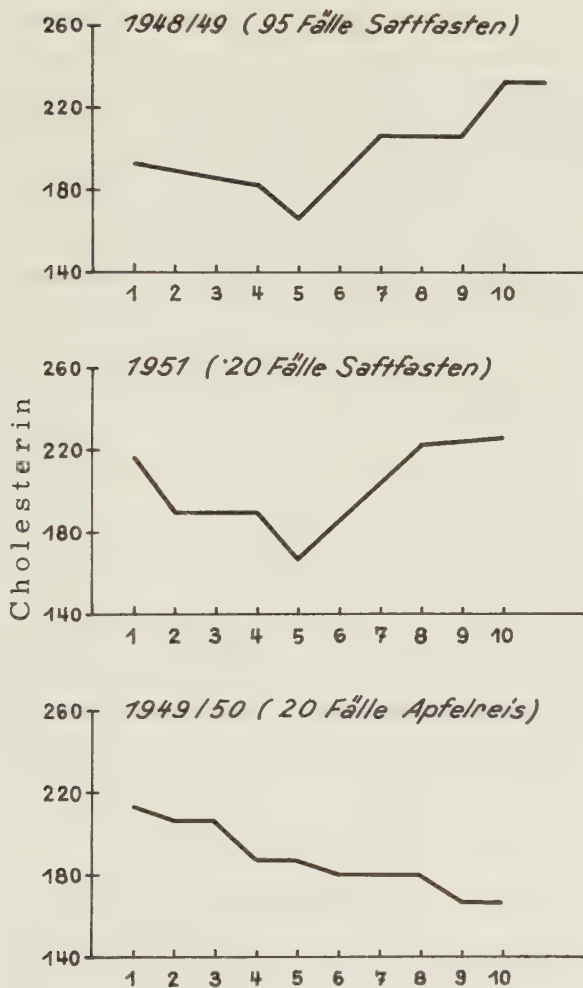
tige Männer 5 Monate lang mit einer kohlenhydrat- und calorienreichen Kost, so dass sie zwischen 2,5 und 23 kg an Körpergewicht zunahmen. Obwohl dabei der Fett- und Cholesteringehalt der Diät sehr knapp bemessen war, nahm mit steigendem Körpergewicht das Serumcholesterin zu (etwa 2,3 mg% je kg Gewichtsanstieg).

Nach diesen Ausführungen kam man zu folgenden Schlüssen:

1. Der Cholesteringehalt der Nahrung ist für das Blutcholesterin ohne praktische Bedeutung.
2. Der Blutcholesterinspiegel wird aber vom Fettgehalt und vom calorischen Wert der Nahrung beeinflusst.
3. Das Blutcholesterin reagiert auf diätetische Einflüsse beim Jugendlichen weniger als beim Menschen jenseits des 30. Lebensjahres.

Serumcholesterin unter Obstsaft und Reis-Frucht-Diät.

(nach SCHETTLER)



HORMONE UND CHOLESTERINSTOFFWECHSEL

- a) Der Hypophysenvorderlappen ist imstande, die Fettverteilung im Organismus zu beeinflussen. So entstehen durch Injektion von HVL-Hormonen Fettlebern (BEST und CAMPBELL), die nach Deuteriumversuchen von STETTEN und SALCEDO auf vermehrten Fetttransport aus den peripheren Fettdepots beruhen. Wenn eine an lipotropen Faktoren arme Diät gegeben wird, entstammt das Leberfett aber nicht diesen Depots, sondern der Nahrung. Alimentäre und hormonelle Fettlebern beruhen also auf verschiedenen Vorgängen. Die Bedeutung der Hypophyse für den Fetthaushalt ergibt sich aus den Befunden von SAMUELS, REINECKE und BALL, die nach Hypophysektomie bei fett- und kohlenhydratreich ernährten Ratten eine Verminderung des Leberfettes sahen. An all diesen Fettbewegungen nehmen auch Cholesterin und vor allem seine fettsauren Ester teil. ABELIN und BRACHER sahen nach Injektion von HVL-Extrakt ein starkes Absinken des Nebennierencholesterins.
- b) Die Nebennierenrinde wurde als möglicher Ort der Cholesterinsynthese bereits erwähnt. Es bestehen enge Beziehungen zum Cholesterinstoffwechsel. So fanden THADDEA und FASSHAUER bei gesunden Hunden nach NNR-Extraktzufuhr eine Senkung der Serumcholesterinester. Auch REISS, BAUER und BUTTU konnten das Serumcholesterin mit Nebennierenextrakt beeinflussen. Desoxycorticosteronacetat hat nach GYÖRGY und Mitarbeitern keinen Einfluss auf die diätetische Fettleber und damit auch nicht auf das begleitende Cholesterin. Dagegen setzt Nebennierenexstirpation bei männlichen Ratten die alimentär vermehrten Leberfette herab (SHIPLEY, CHUDZIK und GYÖRGY).

Aus der Beobachtung, dass bei vermehrter Absonderung von Nebennierenrindenhormonen der Cholesterin- und Ascorbinsäuregehalt des Nebennierenrindengewebes, unter Umständen auch der Cholesteringehalt des Blutes abnehmen, schliesst man, dass Cholesterin vielleicht die Muttersubstanz

der Steroidhormone ist und dass Vitamin C bei ihrer Synthese massgeblich beteiligt ist (CONN und Mitarbeiter 1950; HAINES 1952; HECHTER und Mitarbeiter 1951; HOFMAN und STAUDINGER 1951; LONG 1950). Es ist dabei interessant, dass die Nebennierenrinde das reichste Organ an Vitamin C und das zweitreichste an Cholesterin ist. Gefördert wird diese Synthese durch das adrenocorticotrope Hormon - ACTH - des Hypophysenvorderlappens.

Auf Grund von Untersuchungen mit durch radioaktive Stoffe gekennzeichnetem Cholesterin wissen wir heute, dass dieses die Ausgangssubstanz für die Synthese der Rindenhormone ist, dass die Rinde zweifellos in der Lage ist, diese Synthese zu vollziehen.

In der Nebennierenrinde selber hat man Progesteron, Compound A (= 11-Dehydrocorticosteron), Compound B (= Corsocosteron), Compound E (= Cortison), Compound F² (= 17-Hydroxycosteron), 11-Desoxycorticosteron³, sowie weitere Pregnan- und Allopregnanderivate, 17-Ketosteroide und östrogene Steroide, insgesamt fast 30 verschiedene Steroide nachgewiesen (RÜCKSTEIN 1951; WINTERSTEINER; Buchstabenbezeichnungen nach KENDALL).

SCHETTLER hat im Tierversuch durch Verfütterung verschiedener Mineralien, besonders nach Verabreichung von Kaliumsalz oder Ammonchlorid, den Cholesteringehalt der Nebennieren vermehrt. Die Fettpolster sind bei diesen Tieren gegenüber Kontrollen kräftiger entwickelt, und auch der Cholesteringehalt der Organe ist erhöht. Es scheint danach, dass die Mineralsalze die Cholesterinsynthese beeinflussen und dass die Nebennierenrinde dabei eine wesentliche Rolle spielt. So scheinen zwischen Mineral- und Steroidhaushalt Wechselbeziehungen zu bestehen, indem Mineralien den Cholesterinstoffwechsel, Corticosterone den Mineralhaushalt beeinflussen.

SCHILDDRÜSE

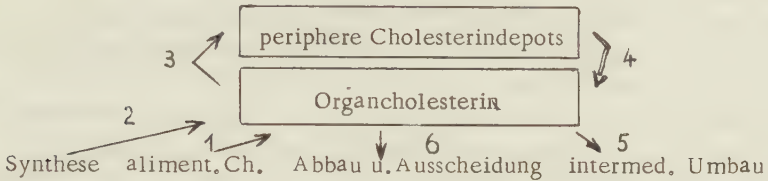
Nach Tierexperimenten ist kein Zweifel, dass die Schilddrüse in den Cholesterinstoffwechsel eingreift. Thyreoidinfütterung erhöht den Cholesteringehalt ganzer Mäuse, Aminothiazol als thyreostatischer Wirkstoff verringert ihn. Ob Synthese, endogener Verbrauch oder Exkretion die Angriffspunkte der Schilddrüsenwirkstoffe sind, ist vorerst nicht entschieden. Nach Untersuchungen an wachsenden Tieren scheint die Schilddrüse in die Cholesterinsynthese einzugreifen. Nach SHIPLEY, CHUDZIK und GYÖRGY wirkt Thyreidektomie dem Effekt antilipotroper Diäten, das heisst die Leberverfettung fördernde Kostformen, entgegen. Vielleicht sind Thyreidektomie oder Thyreostatika methioninsparende Faktoren. Eine sichere Erklärung für ihre Wirkung ist ebenso wenig möglich wie für die Sexualhormone.

SEXUALHORMONE

Ausfall der Ovarien oder Kastration kann mit Fettmast einhergehen. Daran beteiligt sich auch das Cholesterin.

Entfernung männlicher Keimdrüsen wirkt dagegen weniger kräftig auf den Fettstoffwechsel ein. So beeinflusst die Kastration männlicher Ratten die alimentäre Fettleber im Gegensatz zu den weiblichen Tieren nicht. Auch Testosteronzuführen zeigen keine lipotrope Wirkung, während östrogene Hormone, in viel geringerer Konzentration gegeben, den Leberfettgehalt weiblicher normaler und kastrierter Ratten erniedrigen (GYÖRGY und Mitarbeiter). Methioningaben verstärken diese Effekte. An den Fettbewegungen beteiligen sich Neutralfette und Cholesterin. Da bei Injektion östrogenen Substanzen eine Lipämie entsteht, (ENTENMAN, LORENZ, CHAIKOFF), greifen sie vielleicht in den Umlauf der Fette zwischen peripheren Depots und Organen oder der Ausscheidung ein.

Verfolgen wir den Weg und die Aufgaben des Cholesterins im Organismus, so kommen wir zu folgendem Schema:



- Vorgang 1: Fett- und cholesterinreiches Futter erzeugt Cholesterinanreicherung in den Organen. Physikalischer und chemischer Zustand ist massgebend für Cholesterinresorption (Gallensäurewirkung).
- Vorgang 2: Vitamin B₁, B₂ (Riboflavin und Pantothensäure), B₆ begünstigen Cholesterinsynthese. Möglicherweise wirken Nebennierenrinde (Mineralsalzgemische) und Thyreoidea synthesesfördernd.
- Vorgang 3: Lipotrope Faktoren bewirken beschleunigten Abtransport aus den Organen, Ablagerung in periphere Depots oder Ausscheidung (Vorgang 6, möglicherweise auch Vorgang 5). Östrogene wirken lipotrop.
- Vorgang 4: Hungerzustand bewirkt Cholesterintransport von den peripheren Depots in die Organe. Von da Vorgang 5 oder 6. Auch Cholesterinbewegungen bei konsumierenden oder fieberhaften Krankheiten gehören hierher, HVL-Hormon erzeugt Cholesterinverfettung der Leber über vermehrten Transport aus Depots.
- Vorgang 5: Verwendung des Cholesterins zur Synthese von Progesteron, Gallensäuren, Vitamin D₃ (?), Nebennierensteroiden (?), Androsteron (?).
- Vorgang 6: Verbrennung, Koprostanolbildung über Cholestenon.

Unter **Lipidosen** versteht man Störungen des Fettstoffwechsels, die mit Vermehrung von Lipiden, d.h. von Fetten und Lipoiden in Blut und bzw. oder in Organen einhergehen. Diese Definition erlaubt auch die Einordnung von fakultativen Lipidstoffwechselstörungen bei verschiedenen Grundkrankheiten wie Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Nephrosen usw. Sie beschränkt sich also nicht auf die sog. Lipidspeicherkrankheiten im engeren Sinne. Außerdem reiht man die sog. essentiellen Lipämien bzw. Cholesterinämien hier ein. Schliesslich sei noch die Atherosklerose in ihren Beziehungen zum Fettstoffwechsel, deren Pathogenese und Klinik zwar nicht allein davon beherrscht wird, deren Verlauf aber durch Stoffwechselanomalien weitgehend bestimmt werden kann, erwähnt. Die Häufigkeit der genannten Krankheiten läßt die Bedeutung der Speicherlipidosen im engeren Sinne hinter den sekundären Lipidstoffwechselstörungen bei bestimmten Grundkrankheiten, aber auch hinter den nicht seltenen "essentiellen" Hypercholesterinämien und -lipämien zurücktreten. Die Störungen des Lipidhaushalts sind nicht auf einzelne Lipide beschränkt, sondern sie betreffen meist das Mischungsverhältnis aller in Zellen und Säften vorhandenen Lipide.

Wir unterscheiden Lipidosen mit Veränderungen der Blutlipide von denen mit normalem Blutlipidgehalt.

Nach der Art der Lipämie kennen wir vorwiegend hyperlipämische und vorwiegend hyperphosphatidämische Lipidosen. Unter ihnen sind die essentielle Hypercholesterinämie Ausdruck einer allgemeinen Lipidstoffwechselstörung, die nicht oder noch nicht auf bestimmte Organkrankheiten oder auf andere Grundkrankheiten zurückzuführen sind. Die Hypercholesterinämie der Hypothyreose nimmt eine Sonderstellung ein. Die Lipämie mit Bevorzugung der Phosphatide ist auf die sog. primäre biliäre Cirrhose, in gewisser Weise auch auf den Verschlussikterus beschränkt. Auch bei verschiedenen anderen Krankheiten kommen Blutlipidveränderungen gelegentlich vor.

Viele der genannten Lipidosen gehen mit der Bildung von Xanthomen einher. Man findet sie daher unter den sog. Xanthomatosen wieder. Lipidosen sind aber nicht zwangsläufig mit Xanthombildung verbunden, so daß man die Xanthomatosen als Gruppe der Lipidosen auffassen könnte.

SCHETTLER kommt daher zu folgender Einteilung der Lipidosen:

a) Lipidosen mit normalen Serumlipiden

1. Cholesteringranulomatose (MORBUS H S C)
2. Sphingomyelinose (MORBUS NIEMANN PIEK)
3. Gangliosidosen: MORBUS TAY-SACHS
MORBUS PFAUNDLER-HURLER
4. Cerebrosidose (MORBUS GAUCHER)
5. Seltene xanthomatöse Lipidosen: (Whipplesche Krankheit,
Lipoproteinose RÖSSE-URBACH-WHITE)

Hierunter versteht man die Lipidosen im engeren Sinne, d.h. die mit Vermehrung bestimmter Lipide in verschiedenen Organen einhergehenden Pathosesyndrome. Von ihnen trennt man die mit Veränderungen der Serumlipide einhergehenden Lipidosen ab, bei denen die Organlipide nicht zwangsläufig verändert sind.

b) Lipidosen mit Veränderungen der Serumlipide

1. Vorwiegende Hypercholesterinämien (Cholesterinosen)
Essentielle familiäre xanthomatöse Hypercholesterinämie
Hypothyreotische Hypercholesterinämie
2. Vorwiegende Hyperphosphatidämien:
Primäre biliäre xanthomatöse Lebercirrhose
Chronischer Verschlussikterus
3. Hyperlipämien (vorwiegend Neutralfettvermehrung)
Essentielle xanthomatöse Hyperlipämie der Kinder und der Erwachsenen
Symptomatische Lipämie bei Pankreatitis und Hämochromatosen
Hyperlipämie bei Nephrosen
Hyperlipämie bei Glykogenosen

Anhang: Serumlipidveränderungen bei verschiedenen anderen Krankheiten
Serumlipidveränderungen bei Arteriosklerose

CHOLESTERINGRANULOMATOSE

Wie bei den anderen Lipoidspeicherkrankheiten fehlen auch bei der HSC-Krankheit typische Veränderungen der Serumlipide. Bei den in der Literatur zu findenden Cholesterinbestimmungen liegen die Werte für Gesamtcholesterin überwiegend im Bereich der Norm. Ein Teil der Fälle zeigt eher eine Erniedrigung. Keinesfalls besteht bei der HSC-Krankheit eine obligate Hypercholesterinämie. Wenn das Serumcholesterin erhöht ist, so müssen andere Ursachen wie Hypothyreose, Nephrose und essentielle familiäre Hypercholesterinämie ausgeschlossen werden. Im Verlauf der Krankheit sollen die Nüchternwerte wechseln, im Finalstadium scheinen sie niedriger zu sein (GOTTRON). Das Verhältnis des veresterten zum freien Cholesterin ist meist normal, gelegentlich vorkommende Veränderungen sind atypisch.

Die Phospholipide sind wie die Gesamtlipide gleichfalls meistens normal, nur in Ausnahmefällen erhöht, bei Abweichungen von der Norm eher erniedrigt.

Für eine Lipidstoffwechselstörung als Ursache der HSC-Krankheit ist aus dem Verhalten der Blutlipide als kein Beweis zu erbringen.

Die chemische Analyse granulomatös umgewandelter Organe oder Gewebe ergibt bei der HSC-Krankheit eine starke Zunahme des veresterten, weniger des freien Cholesterins, der Gesamtlipide und Fettsäuren, während die Phosphatide immer niedrig sind.

Im Gegensatz zur essentiellen Xanthomatose ist das freie Cholesterin weniger als das veresterte vermehrt, FRÖHLICH vermutet, daß die Granulome mit zunehmendem Alter mehr freies Cholesterin enthalten.

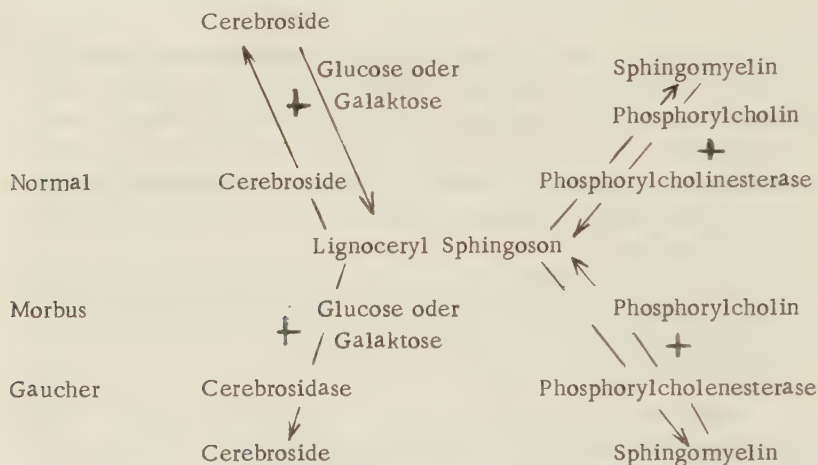
CEREBROSIDOSE

Weder beim normalen noch beim Gaucherkranken sind im Serum Cerebroside nachzuweisen (BÜRGER, BEUMER, Sir RUSSEL BRAIN, KLENK, THANNHAUSER). Dagegen enthalten die Erythrocyten immer Cerebroside. Die anderen beim normalen Menschen vorkommenden Lipide (freies und verestertes Cholesterin) Lecithin, Gesamtphosphatide, Cephalin, Neutralfette, Gesamtlipide sind normal oder niedrig-normal (THANNHAUSER).

Man muss annehmen, dass intracelluläre Störungen des intermediären Lipidstoffwechsels dem Morbus Gaucher zugrunde liegen. Es bestehen folgende Hypothesen:

1. Entweder die Reticulumzellen und Histiocyten produzieren abnorm Glucocerebroside oder zuviel Galactocerebroside, die dann in Glucocerebroside umgewandelt werden (BRANTE).
2. Ausgangsmaterial für die Cerebrosid- und Sphingomyelinbildung ist Lignocerinsphingosin. Auf fermentativem Wege werden daraus unter Verwendung von Glucose oder Galaktose Cerebroside, unter Nutzung von Phosphorylcholin Sphingomyelin aufgebaut. Nach EPSTEIN und KLENK besteht die Ursache der Cerebrosidspeicherung in ungenügender Phosphorylierung. Bei Mangel der organischen Phosphorsäuren bleibt Lignocerinsphingosin (CERAMID) im Überschuss und wird in Verbindung mit Galactose in Kerasin verwandelt.
Die Phosphorylierungsstörung soll nach EPSTEIN und ZEHNDER in Anlehnung an VERZAR die Folge von Nebennierenfunktionsstörungen sein.
3. THANNHAUSER nimmt intracelluläre Störungen des Fermentgleichgewichtes als Ursache der Cerebrosidspeicherung an.
Die normalerweise reversible Wirkung der Cerebrosidase bei Morbus Gaucher soll nur den Aufbau, nicht aber den Abbau der Cerebroside

katalysieren, während der Sphingomyelinhaushalt stabil bleibt. Die Cerebrosidase muss nach THANNHAUSER und REICHEL intracellulär durch SH-haltige Substanzen aktiviert werden.



4. Nach MALAGUZZI-VALERI sei die bei Morbus Gaucher gelegentlich gefundene Hypophosphatidaemie eine Folge der vermehrten Kerasinbildung, bestehe also nicht von vorne herein.
5. Die cerebralen Veränderungen sollen nach TROPP auf einem Mangel an Kerasin im Gehirn beruhen, das in den histiocytären Organen zurückhalten würde, sodass bei gesteigertem Aufbau der spezifischen Cerebroside (Cerebron, Nervon, Oxynervon) sklerotische Bezirke entstünden. Diese Lipoidsperre macht sich offenbar beim wachsenden Gehirn besonders bemerkbar.

Alle diese Hypothesen sind bisher unbewiesen.

Bei morbus Pfaundler-Hurler sind Phospholipide, Cholesterin und Cerebroside in der Leber nicht vermehrt. Ob den Gangliosiden eine Bedeutung zukommt, ist nicht entschieden.

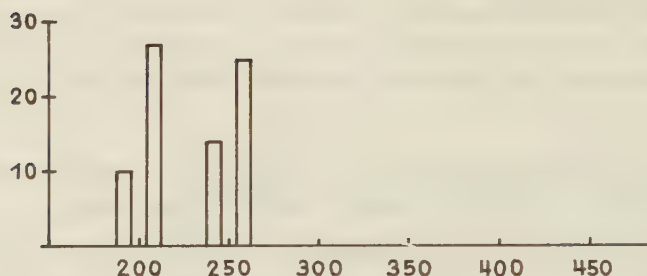
Morbus Whipple besteht in einer schweren allgemeinen Resorptionsstörung.

Bei Lipoidproteinose sind die Serumlipide der Kranken nur wenig verändert. Die chemische Analyse der Haut und Schleimhäute ergeben einen höheren Wassergehalt, ein Abnehmen der Gesamtlipide, des Lezithins, des Cholesterins im Ätherextrakt gegenüber normalem Gewebe.

Familiäre hypercholesterinämische Xanthomatose ist nach ADLERSBERG die schwerste Form der angeborenen Fettstoffwechselstörung.

Die Serumveränderungen bei essentieller familiärer Xanthomatose betreffen, wie das Adjuvans "hypercholesterinämisch" sagt, das Cholesterin, jedoch finden wir ebenso häufig eine Erhöhung der Gesamtlipide im Serum. Die Phospholipide sind gelegentlich vermehrt. Die Gesamtfettzunahme betrifft neben dem Cholesterin vor allem die Neutralfette. Die folgenden Diagramme zeigen unter jeweils 100 Fällen des Schrifttums die fast immer bestehende Erhöhung der Gesamtlipide über das normale Grenzmass von 600 - 700 mg % und des Gesamtcholesterins über die normalen Höchstwerte von 250 - 260 mg % an. Die meisten Phosphatidwerte überschreiten die Grenzen von 240 - 260 mg % nicht, wenn auch Werte über 300 mg % vorkommen. Der Anstieg betrifft nur Lezithin, nicht aber Kephalin und Sphingomyelin. Die Phosphatidwerte erreichen nie das Ausmass der Hyperphosphatidämie bei der sog. xanthomatösen biliären Cirrhose. Ebensowenig sind die Gesamtlipide so stark erhöht wie bei der sekundären Hyperlipämie.

Zahl der Fälle



Es trifft daher nicht ganz zu, die essentielle familiäre Xanthomatose nur "hypercholesterinämisch" zu nennen, sondern richtiger wäre es von hypercholesterinämischer essentieller Xanthomatose mit Begleithyperlipämie zu sprechen.

Nach THANNHAUSER ist bei essentieller familiärer Xanthomatose das Verhältnis der freien zum fettsäureveresterten Cholesterin normal. FROEHLICH findet nach Prüfung von 114 Fällen aus der Literatur oft eine Verminderung des veresterten Anteils.

CHOLESTERINSTOFFWECHSEL BEI MYXOEDEM

Als erste haben EPSTEIN und LANDE (1917) auf die Beziehungen der Schilddrüse zum Serumcholesterin hingewiesen und auf das inverse Verhalten der Cholesterinwerte zur Höhe des Grundumsatzes aufmerksam gemacht. HECK fand 1925 bei Kretinen eine mässige Vermehrung des Gesamtfettes und des Cholesterins. In zahlreichen Untersuchungen werden die im Prinzip entgegengesetzt verlaufenden Bewegungen der Cholesterinwerte zum Grundumsatz bestätigt, besonders von HURYTHAL (1934). In

23 Fällen von Myxödem lag nach diesem Autor der mittlere Cholesterinwert bei 321 mg % und der niedrigste Wert bei 210 mg % im oberen Bereich der Norm, wenn auch PETERS und van SLYKE bei ausgeprägten Myxödemfällen häufig auf normale Werte stiessen. GILDEA, MAN und PETERS (1939) fassen ihre umfangreichen Erfahrungen dahin zusammen, dass Serumcholesterinwerte über 300 mg % sehr für eine Hypothyreose sprechen, vor allem, wenn sie durch Schilddrüsenzufuhr gesenkt werden können. Die Cholesterinvermehrung beschränkt sich nach BOYD und FORD CONNEL (1936) nur auf das Serum, während die Erythrocyten einen normalen Cholesteringehalt zeigen. TURNER, PRESENT und BILDWELL (1938) machen darauf aufmerksam, dass die Esterfraktion bei den Hypothyreosen in besonderem Masse an der Vermehrung Anteil hat. Sie glauben damit das auffallende Ausbleiben xanthomatöser Ablagerungen in der Haut beim Myxödem erklären zu können, da in diesem nur freies Cholesterin abgelagert wird. Im Gegensatz hierzu findet sich bei einer bevorzugten Ansammlung von freiem Cholesterin wie beim Diabetes und den Gallenaffektionen eine Tendenz zur Bildung von Hautxanthomen! Durch Thyroxininjektionen wird die Esterfraktion schnell gesenkt (GORTZ 1937).

Dass bei hypophysären Fällen eher Hypocholesterinämie besteht, liesse sich mit einem Ausfall der Nebennierenrindenfunktion in Einklang bringen, wo die Cholesterinumsätze vermindert sind.

Worauf die Vermehrung der Serumfette und des Cholesterins zurückzuführen ist, entzieht sich noch unserer Einsicht. Die Annahme, dass die Hypophyse daran entscheidenden Anteil hat, ist trotz der vorhin erwogenen Möglichkeit deswegen zweifelhaft, da bei einfacher Thyreoidektomie das Cholesterin nicht mehr ansteigt, als wenn gleichzeitig auch die Hypophyse entfernt wurde. Auch besteht keine Ausscheidungsinsuffizienz für das Cholesterin beim Myxödem, wie von FLEISCHMANN und WILKINS (1941) bzw. SCHUMACHER (1942) nachgewiesen wurde. Untersuchungen von SCHETTLER (1950) an Meerschweinchen haben es wahrscheinlich gemacht, dass die Cholesterinvermehrung im Blut nur durch eine Abdrängung des Cholesterins aus den Geweben bedingt ist, indem bei Hemmung der Schilddrüsenfunktion ein Cholesterinverlust aus den Organen einsetzt, das Cholesterin in die Blutbahn abgeschoben wird. Ob dieser Verlust als Ausdruck einer verminderten Cholesterinsyn-

these anzusehen ist oder einem verstärkten Verbrauch bzw. einer vermehrten Ausscheidung zur Last zu legen ist, bleibt vorerst noch ungeklärt.

GORTZ (1937) mißt der Serumcholesterinbestimmung auch für das kindliche Myxödem grösste Bedeutung bei während er für normale Kinder Werte zwischen 108 und 166 mg % ermittelte und bei 107 Kindern mit anderen Erkrankungen gelegentlich einen Anstieg des Serumcholesterins bis auf 200 mg % beobachtete, lagen bei 8 zweifelsohne myxödematösen Kindern die Werte zwischen 249 und 307 mg %, so daß es durch die Serumcholesterinuntersuchung möglich sei, die Frühdiagnose des kindlichen Myxödems zu sichern.

CHOLESTERINSTOFFWECHSEL BEI HEPATOPATHIE

Die Serumlipide können vor allem in der akuten Phase der Hepatitis erhöht sein (BÜRGER, SCHULZE und BALTZER). Je schwerer der Leberzellschaden, umso niedriger sind die Lipide. Vor allem besteht ein Phospholipidmangel in Serum und Leber von Kranken mit schwerer Hepatitis (SCHETTLER). Die Cholesterinesterfraktion im Serum kann erniedrigt sein (Estersturz THANNHAUSERS). Offenbar ist hier die Synthese der Lipide wie die der Gallensäuren (BYERS) gestört.

Die Serumlipide sind bei biliärer Cyrrhose in typischer Weise insofern verändert, als sie überwiegend die Phospholipide betrifft. Die Cholesterinwerte sind zwar gleichfalls stark erhöht, bleiben aber im Einzelfalle in der Regel unter den Phospholipiden, so daß der normalerweise etwa "1" betragende Quotient Cholesterin - Phospholipid kleiner als 1 wird. Da nach AHRENS das Serumkephalin bei primärer, biliärer Cirrhose normal oder nur wenig erhöht ist, muß die Phospholipiderhöhung Lecithin und/oder Sphingomyelin betreffen. Nach THANNHAUSER überwiegt das Lecithin. Dieser führenden Hyperphospholipidämie ist man bisher bei anderen Krankheiten nicht begegnet. Sie ist dieser Krankheit und manchen Fällen von Verschlusssikterus vorbehalten. Eine Aufstellung von AHRENS

und KUNKEL zeigt, dass erst von einer bestimmten Höhe der Serumgesamtlipide ab, die um 2000 mg % liegt, Hautxanthome entstehen.

Weiter ist der Gallensäureerhöhung eine beträchtliche Bedeutung für die quantitative Veränderung der Serumlipide bei primärer biliärer Cirrhose zuzumessen (DOCK). BYERS, FRIEDMAN und ROSEMAN ziehen aus Untersuchungen am Menschen und Tieren mit Occlusionsikterus den Schluss, daß die Erhöhung zumindest des Serumcholesterins nicht die Folge vermehrter Cholesterinsynthese in der Leber oder vermindert er Ausscheidung ist. Auch scheint Cholat nicht in Cholesterin umgewandelt zu werden. Sie meinen, daß die Proteinbindung des Cholesterins durch Cholat so verändert würde, daß die der Leber zugeschriebene physiologische Eliminierung des Serumcholesterins bis zur normalen Konzentration gestört sei. Die Cholesterinstauung im Serum wäre also primär durch Veränderungen des Serums selbst hervorgerufen. Dafür sprechen auch Organanalysen der Kranken mit primärer, biliärer Cirrhose, die bisher keine Vermehrung der Lipide gezeigt haben, und die relativ wenig eingeschränkte Leberfunktion, die Bildungsstörungen für Plasmacholesterin unwahrscheinlich machen.

THANNHAUSER nimmt für die biliäre Cirrhose eine gesteigerte Synthese von Plasmaphospholipiden und -cholesterin durch die Leber an. Er führt dafür ihre außergewöhnlich starke, über die bei Verschlussikterus beobachtete hinausgehende Erhöhung schon in Frühstadien an, wenn noch kein erheblicher Ikterus besteht. Nun kann die Gallensäureretention der Serumbilirubinerhöhung vorausgehen, so daß der fehlende Ikterus kein Beweis gegen die Anschauung von BYERS ist. Die gelegentlich präfinal beobachtete Verminderung des Serumcholesterins ist ebenfalls kein Beweis für die nachlassende Synthese der jetzt geschädigten Leber, da auch die Gallensäureproduktion nachlassen könnte. Schliesslich ist die relativ seltene Beobachtung von Xanthomen bei Verschlussikterus kein Beweis für die unterschiedliche Genese der Hypercholesterinämie bei primärer, biliärer Cirrhose und Occlusionsikterus, da letzterer meist operativ beseitigt oder bei völligem Verschluss eher zum Tode führt als die über Jahre bestehende biliäre Cirrhose. (Bleiben die Kranken länger am Leben, so entwickeln sich bei entsprechender Serumlipidkonzentration Xanthome wie bei primärer biliärer Cirrhose. So ist bisher kein Beweis dafür zu erbringen, daß Hyperlipämie beider Krankheiten verschiedene Ursachen hat.

ESSENTIELLE HYPERLIPÄMIE

Bei essentieller Hyperlipämie sind ausser der Gesamtlipiderhöhung, hervorgerufen v.a. durch hohe Neutralfettwerte auch Cholesterin und Phospholipide erhöht. Der Quotient freies: verestertes Cholesterin ist teils normal (GOODMAN, FRÖHLICH), teils zugunsten des freien verschoben (BÜRGE, ABEGG, HANSON, HOPGOOD). Auch extrem hohe Esterwerte kommen vor (BERNHEIM).

Die Phospholipide sind überwiegend Lecithin: Shingomyelin beteiligt sich nach THANNHAUSER nicht am Anstieg, dagegen kann es nach MALMROS auch erhöht sein.

CHOLESTERINSTOFFWECHSEL BEI PANKREATITIS

Es finden sich im Schrifttum nur wenige Fälle mit chronischer Pankreatitis und lang dauernder oder transitorischer Hyperlipämie (SPECK, FRIEDREICH, LISSANER, WIESEL, MARCHAND, JOEL, BRUNNER, MARCUS). Hautxanthome bei chronischer Pankreatitis sind noch seltener. Beim Auftreten von Koliken können die Serumlipide jeweils ansteigen. Es beteiligen sich verestertes und freies Cholesterin sowie die Neutralfette.

Unter 14 Fällen mit akuter Pankreatitis, gemessen an Diastaseausscheidung und Hyperglykämie, fand man 7 mal transitorische Hypercholesterinämie, 5 mal Neutralfett- und Phospholipiderhöhungen bis maximal etwa aufs Doppelte der Normalwerte. Ob die bei Cholelithiasis oder Cholecystitis gelegentlich bestehende Hypercholesterinämie auf die nicht seltene Begleitpankreatitis zurückzuführen ist, oder ob sie cholämischen Ursprungs ist, steht noch nicht fest.

LIPOIDNEPHROSE

Lipoide werden normalerweise im Harn nur in minimalen Mengen ausgeschieden. In dem 1933 erschienenen Werk von PETERS und von SLYKE über die quantitative und klinische Chemie ist angegeben, Neutralfett und Phosphatide würden normalerweise gar nicht in den Harn übergehen, Cholesterine nach GRUNKE, GARDNER und GAINSBOROUGH in der Menge von maximal 1 - 3 mg je Tag.

Bei nephrotischen Nierenkrankheiten sind die ausgeschiedenen Mengen aber nicht unerheblich.

ACHARD und BARIETY geben in einer Tabelle über die bei Lipoidnephrosen im Harn ausgeschiedenen Eiweiß- und Fettstoffe Auskunft.

	Fall I g %	Fall II g %
Albumin	16,70	10,25
Globulin	4,10	0,05
Gesamtfett	1,30	0,60
Cholesterin	0,062	0,06

GROSS findet bei Nephrosen und Mischformen von Nephrose und Nephritis nach Cholesterinzufuhr (15 g per os) eine starke Ausscheidung von Cholesterin im Harn und schliesst daraus auf eine abnorm starke Permeabilität der Glomeruli.

Die Cholesterinmengen im Harn steigen und fallen nach GROSS in Fällen von Nephrose mit dem Lipoidgehalt der Nahrung.

Bei der Bedeutung der Lipoproteinfrage für den ganzen Komplex der Lipoidfrage ist das Verhältnis von Eiweiss zu Lipoiden im Harn von besonderem Interesse.

BING und STARUP finden die Cholesterinurie unabhängig von der bei Nephrosen zu beobachtenden Hypalbuminose und Anämie, dagegen einen Parallelismus zwischen Lipoidurie und Albuminurie. Diese scheinbare Bindung zwischen Eiweiss und Lipoiden bleibt vom Grad der Diurese unbeeinflusst.

Die im Plasma existierenden Lipoproteinkomplexe treten offenbar nicht als solche in den Harn über. Sie zerfallen in der krankhaft veränderten Nierenzelle unter noch nicht näher bekannten Bedingungen.

Eine sichere Definition des zur Deponierung und Abgabe von Cholesterin-führenden tubulären Prozesses lässt sich zur Zeit nicht geben, eine Spaltung von Lipoproteinkomplexen in der Niere scheint aber das Wahrscheinlichste.

	Ätherextrakt		Freies Cholesterin		Gebundenes Cholesterin		Gesamtcholesterin		Esterquote	
	%		%		%		%		%	
Normale Niere	5,76		0,26		0,012		0,272		4,4	
Normale Niere	4,46		0,22		0,030		0,250		12,0	
Amyloidnieren mit wenig doppelbr. Substanzen	4,90		0,27		0,090		0,360		25,0	
Amyloidnieren mit vielen doppelbr. Substanzen	6,20		0,32		0,55		0,87		63,0	
Amyloidnieren mit vielen doppelbr. Substanzen	12,73		0,33		0,65		0,980		66,3	

Die in der Tabelle (Seite 45) enthaltenen Daten sind einer Arbeit von A. WINDAUS (1910) entnommen. Das Verhältnis gebundenes Cholesterin/Gesamtcholesterin ist ein ganz anderes als im Blut. Während dort $\frac{2}{3}$ und mehr des Gesamtcholesterins esterifiziert sind, beträgt die Esterquote in der Niere normalerweise nur 4 - 12 %. Die Niere vermag offenbar den mit dem Blut zugeführten Cholesterinesterkomplex aufzuspalten. Unter krankhaften Bedingungen steigt die Cholesterinesterquote auf 25 - 66 % und gleichzeitig steigt auch der Gesamtfettgehalt der Nieren. Bei geschädigter Nierenleistung geht die Tendenz zur Esterspaltung zurück, Cholesterinfettsäureester, Phosphatide, Glycerinfettsäureester bleiben in abnormer Menge liegen. Die Niere vermag offenbar normalerweise ähnlich der Leber aus zugeführten Cholesterinestern freies Cholesterin zu bilden.

GLYKOGENOSE

Bei den meisten Glykogenosekranken besteht Hyperlipämie und Hypercholesterinämie, manchmal bis zum Doppelten und 3-fachen der Norm. Die Verdauungslipämie fällt stärker aus und sinkt langsamer ab. Diese Erscheinungen sprechen dafür, dass sekundär auch der Fettstoffwechsel in Mitleidenschaft gezogen ist.

BEUMER wie ZAKON und Mitarbeiter beschrieben eine Kombination von Glykogenose mit Xanthelasmen und Xanthomen.

DIABETES MELLITUS

Leicht feststellbare und daher schon lange bekannte Folgen des gestörten Fettstoffwechsels bei Diabetes mellitus sind Lipämie und Lipoidämie, sowie Ketose und Acidose.

Nur grössere Abweichungen gegenüber den Normalwerten sind als patholo-

gisch anzusehen. Solche liegen aber beim Diabetes mellitus zweifellos vor, und sie sind umso grösser, je schwerer die Krankheit ist.

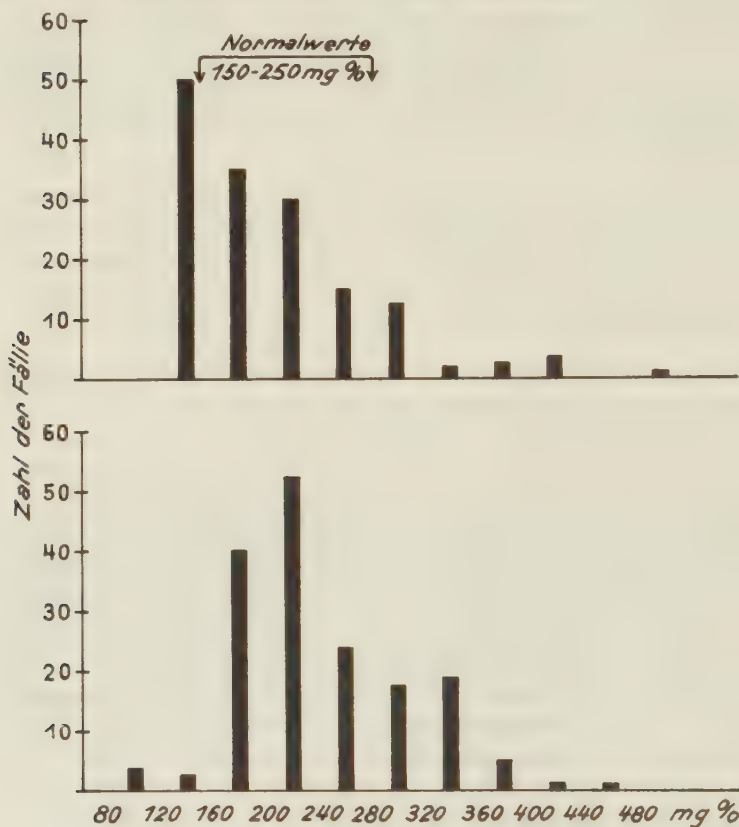
An der Erhöhung der Gesamtfette im Blut beteiligen sich vorwiegend Neutralfette und Cholesterin, während die Phosphatide weniger erhöht sind. Das Ausmass der Lipämie ist unterschiedlich. Es sind Zunahmen des Gesamtlipidgehaltes bis um das 30-fache der Norm beschrieben. (NEISSER) Das Cholesterin kann auf das 10-fache der Norm ansteigen (FRÖHLICH). Die Phospholipide wurden maximal um das 4,5-fache vermehrt gefunden (LAWRENCE).

Bei 2200 von JOSLIN untersuchten Diabetikern schwanken die Gesamtcholesterinwerte zwischen 75 und 1600 mg % und gingen nur in 4,5 % über 400 mg hinaus. Vor der Einführung des Insulins lagen seine Durchschnittswerte für das Gesamtcholesterin zwischen 385 - 360 mg %, sind in den letzten Jahren aber auf 214 mg %, heruntergegangen.

Da diese massiven Hyperlipämien als Folge verwaehrloster Stoffwechseleinstellung heute selten geworden sind interessiert das Ausmass der Lipämie bei insulinbehandelten Diabetikern. Bei 296 Diabetikern verschiedener Schweregrade wurden in den Jahren 1945 - 1953 Cholesterinbestimmungen durchgeführt. Es ergaben sich dabei Unterschiede zwischen den Jahren 1945 - 1950 und 1950 - 1953. In den ersten Nachkriegsjahren sind die Cholesterinwerte eher niedrig, während nach 1950 die niedrigen Werte zugunsten normaler und erhöhter Werte abgenommen haben. Wir finden also auch bei Diabetikern trotz des damals bestehenden Insulinmangels und dadurch zu erwartender schlechter Einstellung den für den gesunden "Normalverbraucher" von SCHETTLER und SCHMIDT-THOMÉ festgestellten Abfall des Nüchternblutcholesterins und den Wiederanstieg mit Normalisierung der Ernährung. Man bezog dieses Verhalten nicht auf die Verminderung des Nahrungscholesterins, sondern auf die Einschränkung der gesamten Nahrungsmittel, besonders der Fette. In Untersuchungen von HELGE LUKAS fand man keine Abhängigkeit der Hypercholesterinämie vom Grad der Blutzuckerhöhe, Urinzuckerausscheidung oder von bestehender Acidosis.

Serumcholesterin bei 296 insulinbehandelten Diabetikern 1945 - 1950
(obere Säulenreihe).

1950 - 1953 (untere Säulenreihe). (Nach SCHETTLER).



Insulin bringt die Hyperlipämie und Hyperlipoidämie ebenso wie die Fettleber zum Verschwinden bei gleichzeitiger Glykogenanreicherung. Dem Einfluss des Insulins auf die Fettbildung aus Kohlenhydrat wirkt der Hypophysenvorderlappen entgegen. Die Reduktion der Lipogenese nach Pankreotektomie bleibt nach Exstirpation der Hypophyse (BRADY, LUKENS,

GURIN) oder der Nebennieren (WELT, WILHELMI) aus Injektion von ACTH setzt sich die Lipogenese ebenso herab, wie Pankreatektomie. Danach scheint die Wirkung des Insulins in einer Drosselung einer die Fettbildung aus Kohlenhydrat begrenzenden Effektes zu bestehen, der von den Glykosteroiden der Nebennierenrinde und indirekt vom ACTH ausgeht.

LIPOIDSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN IN DER HAUT BEI DIABETIKERN

Die sehr seltene xanthomatosis diabetica besteht in einer Bildung von cholesterinesterhaltigen Knötchen in der Haut (PRINGSHEIM), und hat immer eine Vermehrung der Cholesterine im Blut (bis über 1000 % nach ROTMAN) zur Voraussetzung. Manchmal ist sie mit der viel selteneren Lipämia retinalis vergesellschaftet. Unter Insulin und fettarmer Kost, die beide zu einer starken Senkung der Lipoidämie führen, lassen sich die Knötchen beseitigen, einfache Beziehungen zur Cholesterinämie bestehen nicht, da die letztere sehr häufig und die Xanthomatosis ungeheuer selten ist.

Eine ander Lipoidstoffwechselstörung in der Haut bei Diabetikern ist auch die seltene Necrobiosis lipoidica (OPPENHEIM-URBACH). Sie ist gekennzeichnet durch rote Papeln, die reich an Lipoiden sind. Sie kommen gelegentlich auch bei Nichtdiabetikern vor. Die Genese ist noch unklar.

DIABETIKER UND NERVENSYSTEM

Auch der Mechanismus der Entstehung der diabetischen Neuritis und der tabesartigen Bilder ist vorläufig noch ganz unklar. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Feststellung von JORDAN und Mitarbeitern, daß die diabetischen Nerven einen höheren Gehalt an Neutralfett, dagegen

einen niedrigeren an Phosphatiden, Cerebrosiden und Cholesterin besitzen als normale, aber das ist unabhängig davon, ob sie erkrankt sind oder nicht.

VORBEUGEN VON AS BEI DIABETIKERN DURCH CHOLIN

JOSLIN hat neuerdings (1949) auf die Bedeutung des Cholins wahrscheinlich auch für den menschlichen Diabetes hingewiesen, ohne schon über therapeutische Erfahrungen (1- 4 gr täglich) zu verfügen. Da Cholin in der Leber der Antagonist des Cholesterins ist, das bei der Entstehung der Arteriosklerose eine grosse Rolle spielen soll, so besteht auch die Möglichkeit, auf diesem Wege der verhängnisvollen Entstehung dieser Krankheit bei Zuckerkranken entgegenzuwirken.

CHOLESTERINSTOFFWECHSEL UND INFEKTIONSKRANKHEITEN

Bei akuten (DENIS, HENNING, KIPP, STOEßER) und chronischen Infektionskrankheiten (KING, BOYD und ROSY, SCHALLI, NOLTZE) können freies und verestertes Cholesterin, weniger die Phospholipide vermindert sein, doch beobachtet man ausgeprägte Hyperlipämien bei exsudativen Tuberkulosen, die man als Transporthyperlipämien auffasst. GEISSEN und SCHULER haben die Bewegungen des Cholesterins bei Infektionskrankheiten verfolgt.

Für die Höhe der Blutlipide ist auch bei Infektionskrankheiten der Zustand der Leber weitgehend verantwortlich. Schwer geschädigte Lebern sind in ihrer Steroid- und Phospholipidsynthese gehemmt (s. BECKMANN, BYERS und Mitarbeiter, SCHETTLER). Die Beurteilung der Lipidwerte ist durch das Auftreten von Hyperlipämien nach Streptomycinbehandlung erschwert.

BEI HYPERTHYREOSEN

Am Krankengut der Medizinischen Kliniken Tübingen und Marburg aus den Jahren 1920 - 1950 wurden für Hyperthyreosen niedrigere Mittelwerte als bei Normalpersonen gefunden. Es kommen aber auch normale Werte bei sicheren Hyperthyreosen vor.

Die parenchymatösen Strumen mit schweren Thyreotoxikosen zeigen noch am häufigsten Werte unterhalb des bekanntlich sehr grossen Streubereiches für das Serumcholesterin. Dabei nimmt die Esterfraktion oftmals mehr ab als das Gesamtcholesterin.

Im Tierexperiment wird nach künstlich durch Cholesterinfütterung erzeugter Hypercholesterinämie durch Thyroxininjektion ein Sturz des Cholesterins, insbesondere der Esterfraktion hervorgerufen (BARBIER und PEQUINOT 1938). BANSI, TURNER, PRESENT und BILDWELL (1938) fanden, dass bei einer Hyperthyreose die Cholesterinester empfindlicher reagieren als der Gesamtcholesteringehalt.

GHAIOUNGNI und ZELL (1937) untersuchten das Verhalten des Serumcholesterinspiegels nach Dijodthyrosin und stellten eine, wenn auch geringe Senkung des Serumcholesterins fest, die v.a. die Esterfraktion betraf. Dagegen war Lugollösung angeblich ohne Einfluss auf das Serumcholesterin.

SERUMLIPIDVERÄNDERUNGEN BEI VERSCHIEDENEN ANDEREN KRANKHEITEN

Bei Phäochromocytom kann der Cholesterinspiegel im Anfall erhöht sein (BEER, KING und PRINZMETAL). So sah man einmal vor der Operation einen Wert von 425 mg % und nachher einen solchen von 270 mg %.

Bei ADDISON sind Störungen des Fettstoffwechsels nicht bekannt. MARANON fand in der Mehrzahl seiner Patienten niedrige Cholesterinwerte im Blut. STROEBE und THADDEA berichteten über eine Erhöhung. Bei Plasmalipoidbestimmungen fand HELVE in 6 Fällen normale Werte für Cholesterin und Cholesterinester, Gesamtlipoide und der ätherlösliche Anteil waren leicht gesenkt.

Über erhöhte Blutfettwerte bei Hypercorticismus, wie auch einen erhöhten Cholesterinwert hat C. SCHMIDT berichtet. Der Anteil der Cholesterinester war ebenfalls vermehrt. Nach Ölbelastung fand sich kein Anstieg, wie er in der Norm erwartet werden kann. CONN und Mitarbeiter stellten fest, dass der erhöhte Cholesterinspiegel bei Kranken mit morbus Cushing nach ACTH absinkt. Man kann aus diesem Befund auf die Rolle des Cholesterins als Vorläufer der Steroidhormone schliessen.

SALMON weist auf die zahlreichen suprarenalen Züge im Bilde der Akromegalie hin: Hypertrichose, Hypertension, Adipositas, Adrenalin-glykosurie und Hypercholesterinämie. Hierzu wäre zu bemerken, dass die genannten Symptome wohl bei der Akromegalie vorkommen können, aber keineswegs die Regel darstellen, was man erwarten müsste, wenn der Einfluss der Nebennieren so ausschlaggebend ist, wie SALMON meint.

Der Cholesteringehalt der Kretinieren wurde von BRONSTEIN (1933), sowie von SCHWARZ und TOPPER (1933) untersucht. Sie fanden erhöhte Werte, womit auch in dieser Hinsicht die Parallelität zur Hypothyreose klargestellt wurde.

Der Cholesteringehalt des Blutes ist bei hypophysärer Kachexie im Gegensatz zum thyreogenen Myxödem, normal bis erniedrigt, doch haben CASTLEMAN und HERTZ auch erhöhte Werte gefunden. Diese erhöhten Werte pflegen mit Schilddrüsenmedikation wieder abzusinken. Dass die erniedrigten Cholesterinwerte mit der Funktion des HVL zusammenhängen, ergibt sich aus den Experimenten von THOMPSON und LONG, die sie nach Thyreoidektomie wieder absinken sahen.

MENSTRUATIONSCYCLUS UND GRAVIDITÄT

Die Abhängigkeit des Serumcholesterins (KAUFMANN und MÜHLBOCK) und der gesamten Serumlipide (OLIVER und G.S. BOYD) vom Menstruationscyclus, die im Absinken von Cholesterinestern und Phospholipiden zum Zeitpunkt der Ovulation und unmittelbar vor der Menstruation bestehen, während um den 4. Tag nach der Regel sowie in der Corpus luteum Phase beide Komponenten ansteigen, wurde als Hinweis auf die indirekte oder direkte Beziehung zwischen Serumlipiden und östrogenen Hormonen aufgefasst. Dafür sprechen nach Ansicht OLIVERS die Senkung der Serumlipide durch Oestradiolzufuhr bei Frauen in der Menopause.

In der Schwangerschaft sind die Serumcholesterinwerte leicht erhöht (STEPP, E.M. BOYD, GARDNER und GAINSBOROUGH), ohne daß Resorption und Ausscheidung des Cholesterins verändert sind (MOSER und Mitarbeiter).

ARTERIOSKLEROSE

Legionen von Arbeiten suchten die Beziehungen zwischen Atherosklerose und Cholesterinhaushalt aufzuklären. Bestimmungen des Serumcholesterins führten zu keinen sicheren Ergebnissen, da niedrige oder normale Blutcholesterinspiegel bei schwerer Atheromatose und anhaltend hohe Blutcholesterinwerte bei normalen Gefäßwandverhältnissen vorkommen. Auch die Frage, ob alimentäres oder endogen synthetisiertes Cholesterin kausal an der Atheromatoseentstehung beteiligt ist, konnte noch nicht geklärt werden. Zweifellos neigen Krankheiten mit hohem Blutcholesterin wie Diabetes mellitus, Nephrose, Hydronephrose, essentielle familiäre Hypercholesterinämie zu früher und ausgedehnter Atheromatose, aber Beziehungen zu den

schweren Atheromatosen mit normalem Blutholesteringehalt sind noch nicht hergestellt. Auch der Einfluß des Blutdruckes auf die Atheromatoseentstehung ist noch recht unklar. Die Annahme, daß bei Hypertonie Cholesterin in die Gefäßwand hineingepresst würde, ist noch nicht bewiesen. Immerhin wurden aus atheromatösen Gefäßwänden neben Cholesterin vier seiner Oxydationsprodukte isoliert, nämlich: 3,5-Cholestadien-7-on, 4,6-Cholestadien-3-on, 7- β -Hydro-Cholesterin und 3,5,6-Cholestantriol. Bei hohem Cholesteringehalt des Plasmas wird ihre Ablagerung begünstigt (GUBNER und UNGERLEIDER). In den letzten Jahren haben GOFMANN, LINDGREEN, ELLIOTT und Mitarbeiter im Berkelly nun Ergebnisse veröffentlicht, die geeignet erscheinen, das Atheromatoseproblem zu lösen.

Sie untersuchten mit der präparativen Ultracentrifuge Riesenmoleküle im Serum von Kaninchen und Menschen, die zusammengesetzt sind aus Cholesterin und seinen Estern, Phospholipiden, Fettsäuren und Eiweiss. Es zeigte sich, dass nicht Schwankungen des Gesamtcholesterins im Blut für die Atherosklerose verantwortlich sind, sondern Veränderungen dieser Riesenmoleküle. Bei normalen Kaninchen wurde ein Lipoprotein gewonnen, daß 30 Gewichtsprozent Cholesterin enthält und eine Flotationsrate von 5 - 8 Svedberg-Einheiten hat. Nach Fütterung von 3 g Cholesterin pro Woche nimmt diese Komponente zu. Darüber hinaus entstehen bei weiterer Cholesterinzunahme Verbindungen mit höherer Svedberg-Konstante (Sf 10 - 30) und niedrigerer Dichte. Die niedrigere Dichte ist bedingt durch geringeren Eiweissgehalt des Moleküls. Diese Tiere wiesen im Gegensatz zu der 5 - 8 Sf-Klasse mehr und stärkere Atherosklerosen auf. Die Cholesterintragenden Moleküle der Sf 10 - 20-Klasse sind auch bei Menschen mit Myocardinfarkten, die auf Coronarsklerose hinweisen, vorhanden und vermehrt. Sie spielen möglicherweise auch eine Rolle bei der Entstehung allgemeiner Atheromatose. Laufende Untersuchungen der Autoren lassen mit der zuverlässigen Methodik noch interessante, die allgemeine Pathologie und Klinik betreffende Ergebnisse erwarten. Dadurch kann u. U. die Bedeutung des mit der Nahrung zugeführten Cholesterins (bei fettarmer Ernährung beim Menschen tägl. 40 - 100, bei fettreicher 400 und mehr mg) für die Atheromatoseentstehung geklärt werden, die wieder stärker diskutiert wird (GRUBNER und UNGERLEIDER).

Weiteren Forschungen bleibt es vorbehalten, den Stoffwechsel des Cholesterins und insbesondere seine intermediären Wandlungsmöglichkeiten noch aufzuklären. Dann wird auch seine bis jetzt bescheidene Rolle in der Klinik bedeutender werden können.

AUTORENVERZEICHNIS

- Abelin, J. u. G. Bracher: Zur Kenntnis der hormonalen und diätetischen Beeinflussung des Nebennierencholesterins. Helvet. phys. Acta 4, 383 (1946)
- Ahrens, E. u. H.G. Kunkel: The stabilization of serum lipid emulsions by serum phospholipids. J. exper. Med. 90, 409 (1949)
- Albrecht: Zit. nach Verse, Verh. dtsch. path. Ges. 1925 (Würzburg) und Zieglers Beitr. 63, 789 (1917)
- Anchel, M. und R. Schönheimer: Deuterium as an indicator in the study of intermediary metabolism. Further studies in coprosterol formation. J. biol. Chem. 125, 23 (1938).
- Bang: Zit. nach Huek, Verh. dtsch. path. Ges. 1925 (Würzburg).
- Bauer, J. u. J.D.A. Buttu: Über einige Wirkungen von Nebennierenextrakten auf die Blutbeschaffenheit des Menschen. J.klin. Med. 122, 601 (1932).
- Bendien, Snapper: Untersuchungen über die Bindung der Kolloide des Serums mit Hilfe von Ultrafiltern erhöhter Durchlässigkeit. Biochem. Z. 260, 105 (1933).
- Bennhold, H: Über die Vehikelfunktion der Serumeiweisskörper. Erg. inn. Med. 42, 273 (1932)
- Bernhard, K. u. F. Bullet: Die Bildung von Fettsäuren im Intestinaltraktus. Helvet. chem. Acta 30, 1784 (1947).

- Bernhard, K., E. Schläpfer u. S. Wilk: Zur Fettresorption beim Gallen-
fistelhund. *Helvet. phys. et pharm. Acta* 7,
189 (1949).
- Best, C.H., J. Ridout, C.C. Lucas, J.M. Patterson: The influence of
biotin upon the relative lipotropic effects of
choline and inositol. *Biochemic. J.* 40, 368
(1946)
- Best, C.H.: Choline and the fatty liver produced by feeding
Cholesterol. *J. Physiol.* 84, 7 (1935).
- Best, C.H.: The pancreas and the deposition of fat and the
liver. *American. J. Physiol.* 122, 67 (1938).
- Best, C.H., J. Campbell: Anterior Pituitary Extracts and the liver fat.
J. Physiol. 86, 190 (1936)
- Beumer, H. u. Fr. Lehmann: Über die Cholesterinbildung im Tier-
körper. *Z. exper. Med.* 37, 274 (1923)
- Beumer, H. u. F. Hepner: Über die Ausscheidungswege des Chole-
sterins. *Z. exper. Med.* 64, 787 (1929)
- Blix, G., A. Tiselius und H. Svenson: Lipides and polysaccharides
in electrophoretically separated blood serum
proteins. *J. biol. chem.* 137, 485 (1941).
- Bloch: Aspects of the Metabolism of leucine and va-
line. *J. Biol. Chem.* 155, 255 (1944)
- Bloch u. D. Rittenberg: Zit. nach Fieser. Natural products related to
Phenantrene. New York: Reinhold 1949
- Bloch: The utilisation of acetic acid for the synthesis
of fatty acids. *J. biol. Chem.* 160, 417
(1945).
- Bloch: Sources of acetic acid in the animal body. *J.*
biol. Chem. 155, 243 (1944).
- Bloch, E. Borek, D. Rittenberg: Synthesis of cholesterone in surviving
liver. *J. biol. Chem.* 162, 441 (1946)

- Bloch, B. Bey, D. Rittenberg: The biological conversion of cholesterol to cholic acid. J. biol. Chem. 149, 511 (1943)
- Bloch: The biological conversion of cholesterol to prevra andiol. J. biol. Chem. 157, 661 (1945).
- Bloor, W.: Biochemical studies of fatty acids. New York: Reinhold 1943
- Blumberg: Science (Lancaster, Pa) 93, 589 (1941)
- Bürger, N.: Der Cholesterinhaushalt beim Menschen. Neue dtsh. Klin. 12, 583 (1934); Erg. inn. Med. 34 (1928)
- Bürger, N.: Fette und Liopide des Blutes. Handbuch der allgemeinen Hämatologie 2, 1933.
- Bürger, N.: Über die Ausscheidung des Ch. durch die Darmwand. Arch. Verdauungskrrkh. 51 H. 1 u. 2. (1932).
- Bürger, N.: Der Sterinhaushalt in seinen Beziehungen zu den Leber- und Gallenwegserkrankungen. Med. Klin. 1940, 7. u. 8.
- Bürger, N.: Die Beziehungen der Leber zum Cholestrinstoffwechsel. Karlsbader ärztl. Vorträge, Bd. 17, 1940.
- Bürger, N. u. Winterseel: Sterinausscheidung und Sterinbilanz bei totalem Gallengangverschluß. Z. exper. Med. 66, 459 (1929).
- Butenandt, A. u. J. Schmidt-Themé: Überführung von Dehydro-androsteron in Progesteron: ein einfacher Weg zur künstlichen Darstellung des Schwangerschaftshormons aus Cholesterin. Ber. dtsh. chem. Ges. 72, 182 (1939).

- Butenandt, A. u. H. Paul: Umwandlung des Dehydroandrosterons in 17-Progesteron und Proisogesteron. Ber. dtsh. chem. Ges. 72, 1112 (1939).
- Butenandt, A.: Überführung des Pregnandios in Corpus luteum Hormon. Ber. dtsh. chem. Ges. 67, 1901 (1934).
- Butenandt, A. u. H. Dannenberg: Z. physiol. Chem. 248, 151 (1937).
- Chalatow: Über das Verhalten der Leber gegenüber den verschiedenen Arten von Speisefett. Virchows Arch. 207, 452 (1912)
- Channon, H.J.: Cholesterol synthesis in the animal body. Biochem. J. 19, 424 (1925).
- Channon, H.J. u. Mitarbeiter: The action of sulphur-containing amino-acids and proteins on liver fat deposition. Biochemic. J. 34, 866 (1940).
- Chauffard, A.: Recherches sur L'origine de la cholesterine biliaire. Soc. biol. méd. 65, 1005 (1913).
- Chauffard, A.: Recherches expérimentales sur la Cholésterinémie après ligature du cholédoque. C.r. Soc. biol. méd. 6, 1093 (1913).
- Chauffard, A., Larville, Grigant: Le taux de la cholésterinémie chez les hépatiques. C.r. Soc. biol. méd. 70, 108 und 855 (1911).
- Chauffard, A.: Fonction cholésterinigénique du corps jeune. C.r. Soc. biol. méd. 72, 223 und 263 (1912).
- Conn, J., W. Vogel, L. Louis, S. Fajans: Serum cholesterol: A probable precursor of adrenal cortical hormones. J. Labor. a. clin. Med. 35, 504 (1950).
- Delsol, J., et M. Machebeoeuf: Recherches sur les phosphoaminolipides du sérum sanguins. Bull. Soc. Chem. biol. 25, 358 (1943)

Dragstedt, L., J. v. Prohaska, H. Harms: The relation of pancreatic indice of the fatty infiltration and degeneration of the liver in the depancreatized dog. *Amer. J. Physiol.* 117, 166 (1936).

Observations on a substance in pancreas (a fat metabolizing hormone) which permits a survival an presents liver change in depancreatized dogs. *Amer. J. Physiol.* 117, 75 (1936).

Engel: *J. Nutrit.* 24, 175 (1948).

Entenmann, C., J.L. Chaikoff, D.B. Zilversmit: Removal of plasma phospholipids as a function of the liver: the effect of exclusion of the liver on the turnover rate of plasma phospholipids as measured with redioactive phosphors. *J. Biol. Chem.* 166, 15 (1946).

Entenmann, C., F. Lorenz, L. Chaikoff: The effect of pregnant mare serum upon the blood and liver lipids of the donestic fowl. *J. biol. Chem.* 126, 133 (1938).

The effects of estrine on the blood lipids of the immature domestic fowl. *J. biol. Chem.* 126, 763 (1938).

Fieser, L. u. M Fieser: *Natural Products related to Phenanthrene.* 3. Aufl. New York 1949.

Fishler, M.C., E. Entenman, M. Montgomery, Laurence, L. Chaikoff: The formation of phospholipid by the hepatectomized dog as measured with radioactive phosphorus. The site of formation of plasma-phospholipids. *J. biol. Chem.* 150, 47 (1943).

Fishler, M.C., W. Reinhardt, M.C. Fishler, L. Chaikoff: The circulation of plasmaphospholipids: their transport to the thoracic duct lymph. *J. biol. Chem.* 152 79 (1944).

- Fishler, M.C., A. Taurog, C. Entenmann, L. Chaikoff: The choline-containing and none choline-containing phospholipids of the plasma. *J. biol. Chem.* 156, 385 (1944).
- Frey, W. u. F. Suter: Nieren und ableitende Harnwege. *Handbuch der inneren Medizin* Bd. 8, 375, 1951.
- Gardner, J., J. Gainsborough, R. Murray: Studies on the cholesterol content of normal human plasma. *Biochemic. J.* 32, 1457 (1938)
- Gofmann, W., F. Lindgren, H. Elliot, W. Mautz, J. Hevitt, B. Strissover, V. Herrnig, Lyon: The role of lipids and lipoproteins in Atherosclerosis. *Science* (Lancaster, Pa). 111, 166 (1950)
Blood lipids and human atherosclerosis circulation. *Circulation* 2, 161 (1950).
- Grütz, J.: Cholesterin-Bilanzversuche an Mäusen. Inaug. Diss. Path. Institut, Tübingen 1947.
- Gubner, R. u. H.E. Ungerleider: Arteriosclerosis. *Amer. J. Med.* 6, 7 (1949).
- György, P. u. H. Goldblatt: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 46, 492 (1941); *J. exper. Med.* 75, 355 (1942).
- György, P., C. Rose, R. Shipley: The effect of steroid hormones on the fatty liver induced in rats by dietary means. *Arch of Biochem.* 22, 108 (1949).
Activity of Estrone as a lipotropic Factor. *Arch. of biochem.* 12, 125 (1947).
- Hartroft, St.: Accumulation of fat in liver cells and lipodystrophy following experimental dietary cirrhosis. *Anat. Rec.* 106, 61 (1950).
- Heinlein, H: Die Rolle der Leber im Cholesterin- oder Phosphatidstoffwechsel. *Z. exper. Med.* 91, 638 (1933).

- Heupke, W. u. R. Rost: Die Verdauung des Fettes im Darm. Hoppe-Seylers Z. 284, 804 (1949).
- Heusner, A.: Die Stereochemie der natürlichen Steriode. Angew. Chem. 63, 59 (1951)
- Hodge, H., C. Mc Lachlan, W. Bloor, C. Stoneburg, M. Olson, R. Whitehead: Lipids of the fasting mouse. J. biol. Chem. 139, 897 (1938).
- Hueck, W.: Referat über den Cholesterinstoffwechsel. Verh. dtsh. path. Ges. 20, 18 (1925).
- Jensen, J.: On the chemical relationship of certain steroids and their importance in the human economy. J. Missouri State med. Assoc. 1951, 33 - Dtsch. med. Wschr. 75, 965 (1950).
- Kaufmann, Killian u. Marsh: Oil a. Soap 22, 250 (1940)
- Klein, W.: Über die enzymatische Hydrolyse der Cholesterinester des menschlichen Serums. Hoppe-Seylers Z. 254, 1 (1938).
- Kutschera-Aichbergen: Beitrag zur Morphologie der Lipoide. Virchows Arch. 256, 569 (1925).
- Leary, T.: Arteriosclerosis with special reference to coronary sclerosis. Modern concept. cardiocasc. diseases, 11. Okt. 1942.
- Letterer, E.: Speicherungskrankheiten. Dtsch. med. Wschr. 73, 147, (1948).
Probleme der Speicherung und der Speicherkrankheiten. Ärztl. Forschung 2, 137 (1948).
Allgem. Pathologie des Stoffwechsels, Fiat-Review. Path. Bd. 1
Allgemeine Pathologie und Path. Anatomie der Lipidosen. Verh. Ges. Verd. und Stoffwechselkrankh. 14, 11 (1939).

- Lettré u. Inhoffen: Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe. Stuttgart: F. Enke 1936.
- Leupold, E.: Der Cholesterinstoffwechsel. Handbuch der Normalen u. Pathologischen Physiologie. Berlin: Springer 1931.
- Lillie u. Mitarbeiter: Lipotrope Faktoren. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 48, 218 (1941).
- Long: Rec. Proc. Hormone Res. 1, 99 (1947).
- Longenecker, F., G. Gavin, Mc. Henry: The relation of the vitamine B complex and liver and pancreas extracts to the fat synthesis. J. biol. Chem. 139, 611 (1941).
- Macheboeuf, M.: Recherches sur les phosphor aminolipides et les stérides du sérum. et du plasma sanguins. Bull. Soc. Chem. biol. 11, 268, 485 (1929).
- Macheboeuf, M. u. F. Tayeau: Nouvelles recherches sur la nature et la stérilité des liaisons unissant les lipides au proteides dans les sérums sanguins. Bull. Soc. Chem. biol. 23, 31 (1941).
Libérations des lipides des certaines cenapses lipidoproteidiques du sérum sanguin par divers savons. C. v. Soc. Biol. Paris 129, 1181, (1938).
Essais sur la nature des albumines du sérum des malades atteints de nephrose lipoidiques. C. V. Soc. Biol. Paris 120, 478 (1939).
Recherches sur état physicochimique des lipides du lait. C. V. Soc. Biol. Paris 133, 280 (1940).
et Vanand: Etudes sur l'électrophorèse des cenapses lipoproteidique du sérum sanguin. Les cenapses acido-précipitables. 1. C. V. Soc. Biol. Paris 135, 1249 (1941).

- Mc. Farlane, A.S.: Behaviour of lipids in human serum. *Nature (Lond.)* 149, 439 (1942).
- Mc Henry, E.W.: Vitamin B₁ and fatty livers. *J. Physiol.* 89, 287 (1937).
 u. G. Gavin: The B-vitamins and fat metabolism. *J. biol. Chem.* 128, 45 (1939).
 u. G. Gavin: The effects of biotin upon fat synthesis and metabolism. *J. biol. Chem.* 141, 619 (1941).
 u. J. Patterson: *Physiol. Rev.* 4, 128 (1944).
 u. G. Gavin: The effects of liver and pancreas extracts upon fat synthesis and metabolism. *J. biol. Chem.* 134, 683 (1940); *J.A. Science* 91, 171 (1940).
- Mc Kay: *Amer. J. Physiol.* 120, 361 (1937).
- Mueller, J.H.: The assimilation of cholesterol and its esters. *J. biol. Chem.* 22, 1 (1915).
- Pearlman, W.H.: Study of neutral non-saponifiable fraction of ox bile. *J. Amer. chem. Soc.* 66, 206 (1944).
 The identification of compound B and a substance occur in ox bile. *J. biol. chem.* 166, 473 (1946).
- Popjak, J.: The effect of feeding cholesterol fat on the plasma lipides of the rabbit. The role of cholesterol in fat metabolism. *Biochemic. J.* 40, 608 (1946).
- Reiss: Nebenniere und Cholesterinstoffwechsel. *Endokrinol.* 1, 1 (1930).
- Rittenberg, D., R. Schönheimer: Deuterium as an indicator in the study of intermediary metabolism. *J. biol. Chem.* 121, 235 (1937).
 u. K. Bloch: The utilization of acetic acid for fatty acid synthesis. *J. biol. Chem.* 154, 311 (1944).

- Robinson, A., J. Pearlman, S. Ruben, L. Chaikoff: Formation of radio-phospholipid by isolated tissues of the rat. *Nature (Lond.)* 141, 119 (1938).
- Rosenheim, O., T. Webster: The mechanism of coprosterol formation in vivo, its inhibition by succinyl sulphathiazole and by carbazone. *Biochemic. J.* 37, 513 und 580 (1943).
Precursors of coprosterol and the alle acids in the animal organism. *Nature (Lond.)* 136, 474 (1935).
A dietary factor concerned in coprosterol formation. *Biochemic. J.* 35, 920 (1941).
- Samuels, Reinecke, Ball: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 49, 456 (1942).
- Sayers, G., A. Sayers, T.G. Liang, H. Long: The cholesterol and asorbic acid content of the adrenal, liver, brain, and plasma following hemorrhage. *Endocrinology* 37, 96 (1945).
- Schettler, G.: Vitamine und Cholesterinhaushalt, *ärztl. Forschg.* 5, 171 (1951).
Elektrolyte und Cholesterinhaushalt. *Z. inn. Med.* 5, 736 (1950).
Die Wirkung der Gallensäuren auf Cholesterinu. Fettsäuresorption. *Z. inn. Med.* 4, 718 (1949).
Zur liporopen Potenz des Methionins. *Z. exper. Med.* 116, 444 (1950).
Studien zum Cholesterinstoffwechsel der Maus. 4. Mitteilg: Cholesterinmast bei Verwendung verschiedener Öle und Fette. *Biochem. Z.* 319, 442 (1949).
Studien zum Cholesterinstoffwechsel der Maus. 3. Mitteilung: Untersuchungen über Cholesterinmast. *Naunyn-Schmiedbergs Arch.* 217, 380 (1949).

- Schettler, G.: Lipotrope Faktoren. *Ärztl. Forschung.* 3, 319 (1949).
Studien zum Cholesterinstoffwechsel der Maus.
1. Mitteilung: Beeinflußung des Blut- und Organcholesterins durch verschiedene Öle oder Fette ohne Cholesterinzusatz.
- Schettler, G. u. J. Schmidt-Thomé: Zur Frage der Hypercholesterinämie bei chronischer Mangelernährung.
- Schettler, G. u. F. Goebel: Vergleichende Untersuchungen über den Cholesteringehalt des Blutes in den Jahren 1942 - 47. *Hoppe-Seylers Z.* 283, 63 (1948).
Einfluß der Ernährung auf den Cholesteringehalt des Blutes. *Klin. Wschr.* 28, 565 (1950).
Das Blutcholesterin beim Saftfasten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 196, 7 (1949).
Cholesterin und Phosphatide bei der hungernden Maus. *Pflügers Arch.* 251, 398 (1949).
Studien über den Cholesterinstoffwechsel der Maus. 5. Mitteilung: Vergleichende morphologische und Chemisch analytische Untersuchungen über Cholesterinmast. *Ärzt. Forschung.* 3, 33 (1949).
Schilddrüse und Cholesterin. *Z. exper. Med.* 115, 251 (1950).
- Schettler, G. u. H. Lucas: Der Blutcholesterinspiegel bei Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus und Nephrosen. *Z. inn. Med.* 6, 14 (1951).
- Schönheimer, R. u. H. v. Behring: Über die Exkretion gesättigter Sterine. *Hoppe-Seylers Z.* 192, 102 (1930).
u. L. Hodina: Über Exkretion und Rückresorption im Dünndarm mit besonderer Berücksichtigung der Sterine. *Hoppe-Seylers Z.* 212, 161 (1932).
u. F. Breusch: Synthesis and destruction of cholesterol in the organism. *J. biol. Chem.* 103, 439 (1938).

- Schramm, G. u. A. Wolff: Über die Cholesterinesterasen und ihre Beziehungen zur Fettresorption und zum Fetttransport. Hoppe-Seylers Z. 263, 61 (1940).
- Scott, M., J. Glover, R. Morton: Conversion of cholesterol to provitamin D₃ in vivo. Nature (Lond) 163, 530 (1949).
- Shapiro, A., H. Koster, D. Rittenberg, R.S. Schönheimer: The origin of fecal fat in the absence of bile, studied with deuterium as an indicator. Amer. J. Physiol. 117, 525 (1936).
- Shipley, R., E. Chudzik, P. György: The effect of extirpation of various endocrine glands and the production of liverfat. Arch. Biochem. 16, 301 (1948).
- Sobotka: Chemistry of the sterids, London 1938.
- Sperry, W.M.: Cholesterol esterase in blood. J. biol. Chem. 111, 467 (1935).
The lipid content of the intestinal mucosa lipid excretion. J. biol. Chem. 96, 759 (1932).
- Srere, R., L. Chaikoff, W.D. Dauer: The in vitro synthesis of cholesterol from acetate by surviving adrenal cortical tissue. J. biol. Chem. 176, 829 (1948).
- Stetten, D.W., Gal: Effect of dietary choline, ethanolonmie, serine, cystine, homocysteine, and guanido acetic acid on the liver lipids of the rat. J. biol. Chem. 144, 175 (1943).
The fate of dietary serine in the body of the rat. J. biol. Chem. 144, 501 (1943).
u. J. Salcedo: The source of the extra liver fat in various types of fatty liver. J. biol. Chem. 156, 27 (1944).
- Stoesser, Mc. Quarne, Anderson: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 33, 595 (1936).

- Teppermann, J. u. H. Teppermann: Effect of gonadotrophins on the cholesterol content of the testes of immature rats. *Endocrinology* 41, 187 (1947).
- Thaddea, S. u. W. Fasshauer: Nebennierenrinde und Cholesterinstoffwechsel. *Arch. f. exper. Path.* 182, 477 (1936).
- Thannhauser, S.: Über den Cholesterinstoffwechsel. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 141, 290 (1923).
Lehrbuch des Stoffwechsels. München: J. F. Bergmann 1929.
Klassifizierung d. xanthomatösen Erkrankungen
ärztl. Forschg. 2, 295 (1948).
- Tucker, H. u. H. Eckstein: The effect of supplementary methionine and cystine on the production of fatty livers by diet. *J. biol. Chem.* 121, 479 (1937).
- Vercellone, A.: Über die enzymatische Veresterung der Sterine. *Biochem. Terap. Sper.* 25, 207 (1938);
zit. nach chem. Zbl. 1, 1999 (1939).
- Versé, M.: Referat über den Cholesterinstoffwechsel. *Verh. dtsch. path. Ges.* 20, 67 (1925) (Würzburg).
Über die experimentelle Lipo-Cholesterinämie.
Zieglers Beitr. 63, 789 (1917).
- Verzar, Fr., L. Laszt: Untersuchungen über die Resorption von Fettsäuren. *Biochemic. J.* 270, 24 (1934).
A. v. Kuthy: Die Bedeutung der gepaarten Gallensäuren für die Fettresorption. IV. *Biochem. Z.* 230, 451 (1931).
Die Bedeutung der Gallensäuren für die Fettresorption. *Biochem. Z.* 205, 369 (1929).
Die Verbindung der gepaarten Gallensäuren mit Fettsäuren und ihre Bedeutung für die Fettresorption. *Biochem. Z.* 210, 265, 281 (1929).

- Wacker, L. u. C. Beck: Untersuchungen über den Cholesteringehalt von Frauen- und Kuhmilch. Z. Kinderheilk. 27, 228 (1921).
Untersuchungen über den Fett- und Cholesterinstoffwechsel beim Säugling. Z. Kinderheilkunde 29, 321 (1921).
- Windaus, A.: Über die quantitative Bestimmung des Cholesterins und der Cholesterinester in einigen normalen und pathologischen Nieren. Hoppe-Seylers Z. 65, 110 (1910).

Herrn Professor Dr. Dr. F. STEIGERWALDT besten Dank
für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL danke ich für
die Übernahme des Referates.

L E B E N S L A U F

Geboren am 7. März 1933 in Starnberg, besuchte ich ab 1939 die Volksschule. Nach 3 Jahren trat ich an die Städtische Oberrealschule für Jungen in Starnberg über, die ich 1950 als Abiturientin verliess.

1950 begann ich das Medizinstudium an der Universität München, an der ich nach 11 Semestern im Juni 1956 das medizinische Staatsexamen beendete.

Meine bisherige Medizinalassistentenzeit: 10 Monate intern, 10 Monate geburtshilflich-gynäkologisch, 5 Monate chirurgisch.

